

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

СВЕЧКОВА

Анна Алексеевна

**КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ
С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА,
ОСЛОЖНЕННЫМ СУБКОМПЕНСИРОВАННЫМ
ОПУХОЛЕВЫМ СТЕНОЗОМ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Захаренко Александр Анатольевич

Санкт-Петербург – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
Глава 1 СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ РАКА ЖЕЛУДКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	18
1.1 Вопросы эпидемиологии рака желудка.....	18
1.2 Осложненные формы рака желудка	20
1.2.1 Рак желудка, осложненный опухолевым кровотечением	20
1.2.2 Рак желудка, осложненный перфорацией опухоли	21
1.2.3 Рак желудка, осложненный опухолевым стенозом	23
1.3 Современные подходы к лечению рака желудка, осложненного опухолевым стенозом.....	25
1.4 Фотодинамическая терапия в сочетании с лекарственным лечением, как метод комбинированного лечения рака желудка, осложненного опухолевым стенозом.....	28
1.5 Фотосенсибилизаторы.....	32
1.6 Фотодинамическая терапия в сочетании с лекарственным лечением, как метод комбинированного лечения рака желудка, осложненного опухолевым стенозом.....	34
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	38
2.1 Экспериментальное исследование по оценке эффективности и безопасности терапевтических доз фотосенсибилизатора Хлорин Е6 на модели недифференцированной аденокарциномы.....	38
2.1.1 Дизайн экспериментального исследования	38
2.1.2 Методика перевивки опухолевой взвеси	40
2.1.3 Методика проведения фотодинамической терапии опухолевого узла.....	42
2.1.4 Методики оценки клинической эффективности и безопасности.....	45

2.2	Пилотное исследование по оценке эффективности и безопасности применения различных терапевтических доз Хлорин Е6 при эндоскопической фотодинамической терапии зоны опухолевого стеноза желудка у больных раком желудка	50
2.2.1	Дизайн пилотного исследования	50
2.2.2	Критерии включения/исключения.....	52
2.2.3	Методика проведения сеанса эндоскопической фотодинамической терапии	53
2.2.4	Методика комплексного лечения пациентов	54
2.2.5	Методы оценки эффективности и безопасности различных терапевтических доз фотосенсибилизатора Хлорин Е6	58
2.2.6	Общая характеристика пациентов пилотного исследования.....	63
2.3	Проспективно-ретроспективное одноцентровое сравнительное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности комбинированного подхода к неoadъюватному лечению рака желудка, осложненного субкомпенсированным опухолевым стенозом.....	66
2.3.1	Дизайн клинического исследования.....	66
2.3.2	Критерии включения/невключения.....	67
2.3.3	Обследование пациентов	68
2.3.4	Методика проведения комбинированного лечения.....	71
2.3.5	Методики оценки клинической эффективности и безопасности комбинированного лечения	75
2.3.6	Общая характеристика пациентов	77
2.4	Статистический анализ	81
Глава 3	РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	82
3.1	Результаты экспериментального исследования по оценке эффективности и безопасности применения различных терапевтических доз фотосенсибилизатора Хлорин Е6 на модели недифференцированной аденокарциномы	82

3.1.1 Характеристика размеров опухолевого узла в процессе лечения у всех животных.....	82
3.1.2 Оценка степени накопления и распределения фотосенсибилизатора в опухолевой ткани в зависимости от введенной дозы	85
3.1.3 Анализ патоморфологических характеристик опухоли после лечения	87
3.1.4 Оценка общей выживаемости животных.....	95
3.2 Результаты пилотного исследования по оценке эффективности и безопасности применения различных терапевтических доз Хлорин Е6 при эндоскопической фотодинамической терапии зоны опухолевого стеноза желудка.....	96
3.2.1 Оценка эффективности применения различных терапевтических доз Хлорин Е6 при эндоскопической фотодинамической терапии зоны опухолевого стеноза у пациентов с местно-распространенным раком желудка.....	96
3.2.2 Оценка безопасности применения различных терапевтических доз Хлорин Е6 при эндоскопической фотодинамической терапии зоны опухолевого стеноза у пациентов с местно-распространенным раком желудка.....	99
3.2.3 Лечебно-диагностический алгоритм комбинированного лечения пациентов с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом.....	101
3.3 Проспективно-ретроспективное одноцентровое сравнительное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности комбинированного подхода к неоадьювантному лечению рака желудка, осложненного субкомпенсированным опухолевым стенозом.....	103
3.3.1 Оценка эффективности комбинированного подхода в лечении рака желудка, осложненного субкомпенсированным опухолевым стенозом, на предоперационном этапе	103

3.3.2 Оценка безопасности комбинированного подхода в лечении рака желудка, осложненного субкомпенсированным опухолевым стенозом, на предоперационном этапе	113
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	118
ВЫВОДЫ	124
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	126
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	127
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	129

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Несмотря на современные достижения в ранней диагностике, стандартизации скрининга и реализации новых методов лечения рака желудка (РЖ) до сих пор представляет собой глобальную проблему здравоохранения как злокачественное новообразование высокой агрессивности при своей гетерогенной природе и на протяжении многих лет остается пятым по распространенности и смертности злокачественным новообразованием в мире [38]. Согласно актуальным клиническим рекомендациям АОР «Рак желудка 2020 г.», при $cT \geq 2N$ любоеM0 РЖ показано проведение комбинированного лечения, включающего курс периоперационной (неoadъювантной и адъювантной) химиотерапии (предпочтительно использовать схему FLOT) и хирургическое лечение [9]. Задачами неoadъювантного этапа химиотерапии являются уменьшение размеров первичной опухоли и метастазов, увеличение числа R0-резекций, раннее воздействие на микрометастазы, селекция пациентов с наиболее неблагоприятным прогнозом, улучшение показателей безрецидивной и общей выживаемости [6]. Хотя эффективность лечения за последнее десятилетие улучшилась, показатели как общей, так и безрецидивной выживаемости достаточно низкие: так, например, 5-летняя выживаемость после введения в стандарты неoadъювантного лечения у пациентов со II–III стадией увеличилась с 23 до 36 % [34].

Среди пациентов, поступающих в лечебные учреждения, у 40 % наблюдается осложненное течение РЖ: опухолевое кровотечение, стеноз или перфорация с развитием перитонита. Стоит отметить, что осложненные формы РЖ чаще встречаются на поздних стадиях заболевания, при которых первым этапом лечения с точки зрения онкологических результатов является системная лекарственная терапия. В условиях развившихся осложнений адекватное лечение пациентов является чрезвычайно трудной задачей [11]. До сих пор не представлены единые четкие рекомендации относительно показаний и видов лечения, объема

оперативного вмешательства в зависимости от вида осложнения и его тяжести, необходимости и объема лимфаденэктомии, методов профилактики послеоперационных осложнений [12].

Клинической манифестацией РЖ чаще всего служат жалобы больного на дисфагию, тошноту и рвоту сразу после еды или вообще невозможность принимать пищу и (или) жидкость. Одной из возможных причин данных симптомов может быть экзофитный рост опухолевой массы с формированием стеноза или деформации желудка по типу «песочных часов» [16]. От 15 до 20 % больных поступают уже с прогрессирующим опухолевым стенозом [60]. Ввиду отсутствия приема пищи, наряду с электролитным дисбалансом, возникающим в результате постоянной рвоты, медиана выживаемости в этой когорте пациентов без адекватного хирургического вмешательства составляет от 3 до 4 месяцев, хотя этот показатель также зависит от патоморфологии опухоли, объема метастатического поражения и наличия у пациента сопутствующей патологии [66]. Нарушение нутритивного статуса среди пациентов, страдающих раком желудка, колеблется от 65 до 85 %, и прямо пропорционально коррелирует со степенью опухолевой обструкции желудка [40]. Проведение системного лекарственного лечения при местно-распространенном и диссеминированном РЖ, осложненным опухолевым стенозом, является сложной задачей, в том числе по причине низкого статуса Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) на фоне дефицита питания.

Современные отечественные и зарубежные клинические рекомендации не предлагают единого стандартизованного подхода в лечении местно-распространенных потенциально операбельных опухолях, осложненных прогрессирующим опухолевым стенозом. Необходимость устранения опухолевого стеноза может возникать на всех этапах лечения и достигается различными подходами: эндоскопическими процедурами (электро-, аргоноплазменная или лазерная деструкция, постановка внутрипросветных саморасширяющихся стентов), установкой зондов для питания, формированием обходных анастомозов или гастро-/энтеростом, первичным хирургическим лечением. Однако все эти методы не лишены недостатков.

В отечественной и зарубежной литературе можно найти много публикаций о симптоматической терапии при опухолевом стенозе, однако тактика ведения подобных пациентов с потенциально операбельными образованиями до сих пор не имеет доказательной базы, продолжается поиск методов помощи данной категории больных. Одним из перспективных методов воздействия на первичную опухоль в рамках как лечебного, так и симптоматического действия является фотодинамическая терапия (ФДТ) [40].

ФДТ – достаточно современный метод лечения как неонкологических, так и некоторых онкологических заболеваний различных типов и локализации. Хорошие клинические результаты и возможность параллельного применения с другими лечебными протоколами делают ФДТ широко применяемой во многих областях медицины [13]. Противоопухолевый эффект ФДТ реализуется путем прямого повреждения опухолевых клеток, нарушения сосудистой стромы опухоли, элиминации опухоли под действием иммунных клеток [26]. Способность опухолевых клеток накапливать большие количества ФС по сравнению с нормальными клетками позволяет воздействовать селективно с минимизацией побочных эффектов.

Фотосенсибилизаторы (ФС) – группа лекарственных препаратов, способных селективно накапливаться в опухолевых клетках и при локальном воздействии света с длиной волны, соответствующей одному из максимумов его поглощения, генерировать образование цитотоксических агентов, вызывающих повреждение структурных элементов опухолевой ткани, активно применяются в медицине с целью фотодиагностики и ФДТ [28]. ФС второго поколения представляют собой макроциклические соединения (основные или структурно модифицированные, или замещенные порфирины, фталоцианины, хлорины, бактериохлорины, фуллерены) с поглощением в ближнем инфракрасном диапазоне и высоким уровнем образования синглетного кислорода. Наиболее перспективным препаратом этой группы, производимым на территории Российской Федерации, является Хлорин Е6. В медицинской литературе существует множество публикаций о применении этого препарата в лечении и диагностики различных онкологических патологий,

однако работ, посвященных РЖ нет. В официальной инструкции к препарату рекомендованная доза для ФДТ колеблется от 1,0-2,5 мг/кг массы тела пациента, при этом цена препарата составляет 35 000 рублей за 1 флакон объемом 100 мг, при этом исследований, сравнивающих эффективность и безопасность этих доз препарата при РЖ, нет.

Существуют данные о сочетании ФДТ с иммуно- и химиотерапией: в нескольких доклинических исследованиях наблюдались синергические эффекты, что привело к усилению иммунного ответа [15, 17, 48, 52].

В настоящее время ни в зарубежной ни в отечественной литературе не представлено результатов клинических исследований, доказывающих эффективность комбинации ФДТ с полихимиотерапией (ПХТ). При этом доклинические исследования показали преимущества ФДТ в сочетании с химиотерапией в лечении РЖ [62]. Описаны единичные случаи успешного комбинированного лечения больных РЖ с опухолевым стенозом комбинацией ФДТ и химиотерапии [44, 46]. Некоторые исследования показали, что ФДТ в сочетании с химиотерапией при РЖ может давать синергетический противоопухолевый эффект, повышать эффективность, снижать терапевтическую дозу химиотерапевтических препаратов и уменьшать токсические побочные эффекты [29].

ФДТ представляется перспективным методом комбинированного лечения РЖ, осложненного субкомпенсированным опухолевым стенозом, за счет доказанной эффективности и безопасности, синергетическим действием с цитотоксическими препаратами, технической простотой процедуры. Таким образом, представляется актуальным оценить эффективность и безопасность применения различных терапевтических доз фотосенсибилизатора Хлорин Е6 при ФДТ и комбинацию ФДТ с системным лекарственным лечением на предоперационном этапе у пациентов с местно-распространенным РЖ, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на то, что ФДТ в онкологической практике применяется в рамках радикального и симптоматического метода лечения опухолей различных локализаций более 30 лет, данные о ее использовании при РЖ весьма малочисленны, до конца не определена эффективность и показания ФДТ, в том числе в комбинации с ПХТ. В настоящее время отсутствуют четкие лечебно-диагностические алгоритмы лечения когорты пациентов с местно-распространенным РЖ, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом, которым первично показана системная цитостатическая терапия. Тем не менее, по имеющимся в литературе данным, можно предположить, что использование стратегии комбинированного лечения (ФДТ в комбинации со стандартной ПХТ) на неoadъювантном этапе способно улучшить нутритивный статус пациента, снизить нежелательные эффекты и осложнения химиотерапии, позволит полностью завершить предоперационный этап лечения и, как следствие, улучшить онкологические результаты у пациентов с местно-распространенным РЖ, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом.

Цель исследования

Улучшить результаты неoadъювантного лечения больных местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом, путем разработки и применения лечебно-диагностического алгоритма комбинированного лечения, включающего эндоскопическую фотодинамическую терапию с фотосенсибилизатором Хлорин Е6 в сочетании с полихимиотерапией.

Задачи исследования

1. В экспериментальном исследовании на модели недифференцированной аденокарциномы лабораторных крыс определить оптимальную терапевтическую дозу фотосенсибилизатора Хлорин Е6 в пределах терапевтического окна.

2. Изучить эффективность и безопасность минимальной и максимальной терапевтических доз фотосенсибилизатора Хлорин Е6 при эндоскопической фотодинамической терапии зоны опухолевого стеноза у больных раком желудка в пилотном клиническом исследовании.

3. Разработать и апробировать лечебно-диагностический алгоритм комбинированного неоадьювантного лечения, включающего 4 цикла НАПХТ по схеме FLOT и 2 сеанса эндоскопической ФДТ с фотосенсибилизатором Хлорин Е6 в минимальной терапевтической дозе 1,0 мг/кг, на когорте пациентов с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом.

4. Провести сравнительную оценку эффективности и безопасности предложенного лечебно-диагностического алгоритма со стандартным лечением в клиническом исследовании на когорте пациентов с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом.

Научная новизна исследования

В экспериментальном и пилотном клиническом исследовании проведено объективное сравнение применения минимальной и максимальной терапевтических доз ФС Хлорин Е6, активно использующегося в настоящий момент в клинической практике. Показана эффективность и безопасность применения минимальной терапевтической дозы Хлорин Е6 для ФДТ на модели недифференцированной аденокарциномы в экспериментальном исследовании, а также в пилотном клиническом исследовании в рамках симптоматического лечения зоны опухолевого стеноза желудка.

Предложен и апробирован лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом, на этапе предоперационного лечения. Продемонстрировано, что данный алгоритм показал свое преимущество над стандартным лечением по показателям эффективности и безопасности лечения данной когорты пациентов в сравнительном клиническом исследовании.

Теоретическая и практическая значимость работы

Изучение эффективности и безопасности применения терапевтических доз отечественного фотосенсибилизатора Хлорин Е6 в лечении аденокарцином позволяет оптимизировать проведение процедуры фотодинамической терапии за счет уменьшения возникновения нежелательных явлений и экономических затрат, сохраняя эффективность лечения. Эти данные послужат фундаментом для будущих исследований, которые будут сосредоточены на применении Хлорин Е6 в терапии внутрипросветных опухолей железистого эпителия в рамках симптоматического и лечебного действия. Применение предложенного лечебно-диагностического алгоритма комбинированного лечения местно-распространенного рака желудка, включающего рентгеноскопическое исследование с суспензией бариевой взвеси, 4 цикла ПХТ по схеме FLOT и 2 сеанса эндоскопической ФДТ зоны опухолевого сужения с фотосенсибилизатором Хлорин Е6 в дозе 1 мг/кг массы тела больного, будет способствовать усовершенствованию рекомендаций по лечению пациентов данной когорты на предоперационном этапе за счет улучшения непосредственных и отдаленных онкологических результатов лечения и качества жизни пациентов.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в соответствии с правилами доказательной медицины, в дизайне экспериментального исследования на модели 40 крыс стока Wistar, одноцентрового пилотного рандомизированного клинического исследования на 20 пациентах, одноцентрового проспективно-ретроспективного сравнительного клинического исследования на 84 пациентах. В исследовании использовались экспериментальные, клинические, лабораторные, аналитические и статистические методы исследования. Объект исследования первой части работы – лабораторные крысы, привитые подкожно в область бедра недифференцированной аденокарциномой; второй и третьей частей – пациенты с местно-распространенным РЖ, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом. Предмет исследования первой части – показатели эффективности и безопасности максимальной и минимальной терапевтических доз ФС Хлорин Е6 в экспериментальном исследовании; второй части – показатели эффективности и безопасности максимальной и минимальной терапевтических доз ФС Хлорин Е6 в пилотном клиническом исследовании; третьей части – показатели эффективности и безопасности комбинированного лечения (ФДТ в комбинации с неoadъювантной ПХТ) пациентов с местно-распространенным РЖ, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом в сравнительном клиническом исследовании.

Исследование одобрено на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, протокол № 10/2022 от 21 октября 2022 г.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В экспериментальном исследовании на модели недифференцированной аденокарциномы лабораторных крыс доказано, что применение фотосенсибилизатора Хлорин Е6 в минимальной терапевтической дозе при

проведении ФДТ имеет лучшую эффективность по клиническому ответу, сопоставимый патоморфологический регресс и сопоставимые показатели токсичности по сравнению с максимальной терапевтической дозой.

2. Применение фотосенсибилизатора Хлорин Е6 в дозе 1,0 мг/кг при эндоскопической ФДТ опухолевого стеноза у больных раком желудка сравнимо по эффективности и более безопасно, чем использование в дозе 2,5 мг/кг.

3. Разработанный лечебно-диагностический алгоритм при местнораспространенном раке желудка, осложненном субкомпенсированным опухолевым стенозом, включает выполнение рентгеноскопического исследования с суспензией бариевой взвеси и проведение комбинированного лечения: 4 цикла ПХТ по схеме FLOT и 2 сеанса эндоскопической ФДТ зоны опухолевого сужения с фотосенсибилизатором Хлорин Е6 в дозе 1 мг/кг.

4. Комбинированный подход на этапе предоперационного лечения местнораспространенного РЖ, осложненного субкомпенсированным опухолевым стенозом, показал большую эффективность по сравнению со стандартным лечением при сопоставимой токсичности.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность результатов работы подтверждается репрезентативным объемом выборки (84 человека), определенным автором до начала исследования, высоким методическим уровнем работы, воспроизводимостью результатов и применением методов статистического анализа с использованием SPSS версии 23.0.

Основные выводы и результаты были обсуждены на научном заседании проблемной комиссии № 1 «Онкология и регенеративная медицина (с секциями гематологии и химиотерапии, радиологии)» ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России в 2024 и 2025 г.

Результаты проведенного исследования представлены и обсуждены на следующих конференциях:

1. Доклад «Комбинированное лечение рака желудка, осложненного субкомпенсированным опухолевым стенозом», «Научно-практическая конференция, посвященная 120-летию первой онкологической клиники России» (1-2 декабря 2023 г., г. Москва).

2. Доклад «Комбинированное неoadъюватное лечение стенозирующего рака желудка – предварительные результаты одноцентрового клинического исследования», научно-практическая конференция «Актуальные вопросы клинической хирургии, онкологии и военной медицины» (20 октября 2023 г., г. Санкт-Петербург).

3. Доклад «Новости абдоминальной онкологии», научно-практическая конференция «Онкология от А до Я» (декабря 2023 г., г. Санкт-Петербург).

4. Доклад «Комбинированное лечение пациентов с местнораспространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом», XI Петербургский Международный онкологический форум «Белые ночи – 2025», сессия молодых ученых (2-5 июля 2025 г., г. Санкт-Петербург).

Внедрение результатов

Результаты исследования отражены в научных статьях, внедрены и используются в практической и научно-исследовательской работе Онкологического отделения №1, Онкологического отделения № 9 (химиотерапии) НИИ хирургии и неотложной медицины, кафедры онкологии ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ (Акт внедрения результатов НИР в практику учебной работы, № 645 от 11.02.25, акт внедрения о результатов НИР в практику лечебной работы от 11.02.25, акт о внедрении результатов НИР в практику научной работы № 646 от 11.02.25).

Публикации

По теме исследования опубликовано 6 научных работ, все 6 из них представлены в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Получен патент на изобретение «Способ комбинированного лечения пациентов с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом» (№ 2828409 С1, Россия, А61N 5/06 (2024.08); А61К 6/66 (2024.08); А61К 41/17 (2024.08); А61Р 35/00 (2024.08); заявка 2023124307 от 21.09.2023, опубликовано 11.10.2024 бюллетень № 29).

Личное участие автора в исследовании

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования. На этапе планирования автор принимал участие в определении темы исследования, ее целей, задач, разработке дизайна исследования. Следующим этапом, проведенным соискателем лично, стал анализ отечественной и зарубежной научной литературы для изучения актуальности проводимого исследования. Автор принимал непосредственное участие в проведении экспериментального, пилотного и сравнительного клинического исследования исследованиях. Автор принимал непосредственное участие в обследовании и лечении пациентов, в том числе в хирургических вмешательствах. На основании данных, полученных в ходе обследования и лечения пациентов, сформирована база данных при помощи Microsoft Excel. Личный вклад автора также заключается в анализе, обобщении и интерпретации полученных статистических данных, подготовке основных научных публикаций и апробации результатов исследования диссертационной работы на всероссийских научно-практических мероприятиях. Также автор лично организовал всестороннее обсуждение результатов исследования, что позволило сформулировать

обоснованные выводы и практические рекомендации. Автором подготовлены публикации по результатам проведенного исследования и получен патент на изобретение «Способ комбинированного лечения пациентов с местнораспространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом» (№ 2828409 С1, Россия, А61N 5/06 (2024.08); А61К 6/66 (2024.08); А61К 41/17 (2024.08); А61Р 35/00 (2024.08); заявка 2023124307 от 21.09.2023, опубликовано 11.10.2024 бюллетень № 29).

Соответствие диссертации паспорту научной специализации

Диссертационная работа «Комбинированное лечение пациентов с местнораспространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом», ее научные положения, результаты и выводы соответствуют п. 5, 7, 9 паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав и заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего в себя 74 библиографических источников (25 отечественных и 49 зарубежных авторов). Диссертация содержит 9 таблиц, находящихся в тексте, 36 рисунков.

Глава 1

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ РАКА ЖЕЛУДКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Вопросы эпидемиологии рака желудка

Не смотря на современные достижения в ранней диагностике, стандартизации скрининга и реализации новых методов лечения, РЖ до сих пор представляет собой глобальную проблему здравоохранения как злокачественное новообразование высокой агрессивности при своей гетерогенной природе. РЖ на протяжении многих лет остается пятым по распространенности и смертности злокачественным новообразованием в мире [38]. Заболеваемость РЖ во всех популяциях увеличивается с возрастом и достигает плато в 55-80 лет [63]. Его распространенность в мире неодинакова: наибольшая частота встречаемости и смертности от РЖ наблюдается в странах Азии: Корея, Япония и Китай, а самый низкий показатель – в странах Запада, в частности, в Северной Америке, где он является одним из наименее распространенных видов онкопатологии. Многофакторная этиология РЖ объясняется многочисленным количеством различных факторов риска заболевания: модифицируемые факторы риска включают инфекцию *Helicobacter pylori*, ожирение, пищевые привычки, курение и употребление алкоголя, тогда как немодифицируемые факторы включают генетическую предрасположенность, возраст, семейный анамнез и мужской пол [34]. Самый большой вклад в развитие РЖ оказывает наличие у больного хронического гастрита и кишечной метаплазии на фоне инфицирования *H. Pylori* [9]. В настоящее время доказано, что нарушение регуляции желудочной микробиоты может играть ключевую роль на протяжении всего канцерогенного процесса, от развития предраковых поражений до РЖ [6]. Взаимодействие факторов риска существенно влияет на раннюю диагностику, патогенез и прогрессирование заболевания, предлагая потенциальные профилактические

стратегии. Проблемы в лечении РЖ обусловлены в основном поздней диагностикой и гетерогенностью заболевания, что усложняет использование эффективных протоколов лечения [24].

Согласно актуальным клиническим рекомендациям АОР «Рак желудка 2020 г.», при $cT \geq 2M0$ РЖ показано проведение комбинированного лечения, включающего курс периоперационной химиотерапии в режиме FLOT и хирургическое лечение [9]. Задачами периоперационной или неoadъювантной химиотерапии являются уменьшение размеров первичной опухоли и локо-регионарных метастазов, увеличение числа R0-резекций, раннее воздействие на микрометастазы, селекция пациентов с наиболее неблагоприятным прогнозом, улучшение показателей безрецидивной и общей выживаемости [6]. Хотя эффективность лечения РЖ за последние десятилетия выросла, показатели как общей, так и безрецидивной выживаемости остаются достаточно низкими: так, например, 5-летняя выживаемость после введения в стандарты неoadъювантного лечения у пациентов со II-III стадией увеличилась с 23 до 36 % [34].

Среди пациентов, поступающих в лечебные учреждения, у 40 % наблюдается осложненное течение РЖ. Стоит отметить, что осложненные формы РЖ чаще встречаются на поздних стадиях заболевания, при которых первым этапом лечения с точки зрения онкологических результатов является системная лекарственная терапия. В условиях развившихся осложнений адекватное лекарственное лечение пациентов является чрезвычайно трудной задачей [11]. По данным Е. В. Волостникова, каждый 4-й пациент, у которого впервые диагностирован РЖ имеет осложненное течение [1]: до 10 % из них подвергаются операциям по жизненным показаниям по поводу перфорации желудка и кровотечения из опухоли. Операции по жизненным показаниям, как правило, производят дежурные хирурги, в большинстве случаев, не имея данных о распространенности заболевания у конкретного больного. До сих пор не представлены единые четкие рекомендации относительно показаний и видов лечения, объема оперативного вмешательства в зависимости от вида осложнения

и его тяжести, необходимости и объема лимфаденэктомии, методов профилактики послеоперационных осложнений [12].

1.2 Осложненные формы рака желудка

1.2.1 Рак желудка, осложненный опухолевым кровотечением

Опухолевое кровотечение при РЖ является значимой проблемой современной хирургии, с которой сталкиваются как онкологи, так и хирурги экстренных стационаров. В случае метастатического диссеминированного опухолевого процесса, тяжелом состоянии больного перед хирургом стоит задача минимизировать риск обширного хирургического лечения, при этом оказать своевременную помощь в необходимом объеме на определенном этапе лечения. Противоречивость и неоднозначность, характерные для многих вопросов диагностической и лечебной тактики, в случаях опухолевых кровотечений при РЖ обусловлены отчасти их сравнительно редкой встречаемостью, недостатком проспективных контролируемых исследований в этой сфере: публикации о кровотечениях из опухолей в мировой литературе большей частью представлены описанием единичных или немногочисленных клинических наблюдений [5]. Помимо общеизвестных лекарственных средств для остановки кровотечения, существуют также общепризнанные традиционные методы эндоскопического гемостаза: коагуляция, в том числе диатермокоагуляция, аргано-плазменная коагуляция, комбинированные методы эндоскопического гемостаза. В целом, эндоскопические методы обеспечивают гемостаз в 95 % случаев всех желудочных кровотечений, однако кровотечения из распространенных аденокарцином желудка нередко рефрактерны к эндоскопическому гемостазу [5]. Показана роль и эффективность транскатетерной артериальной эмболизации при активном кровотечении распространенного РЖ, как самостоятельного или дополнительного метода лечения, особенно в случаях, когда эндоскопическое или хирургическое

лечение не эффективно или в случае, когда данные методы затруднительны к реализации по причине тяжелого состояния пациента и распространенности опухолевого процесса [64]. Альтернативным методом гемостаза при опухолевом кровотечении также является чрескожная радиочастотная абляция под контролем ультразвука [65]. Хирургические вмешательства не теряют своей роли, если предыдущие методы остановки кровотечения оказались неэффективными [10, 19]. В последнее время появились публикации, посвященные радиотерапии для лечения и профилактики желудочных кровотечений при злокачественных процессах [42]. В настоящих клинических рекомендациях четко прописана тактика при остром кровотечении на фоне злокачественной опухоли желудка вне зависимости от его распространенности: эндоскопический гемостаз, при его неэффективности – хирургическое лечение. Объем операции в таком случае при метастатическом процессе выполняется в резекционном объеме, лимфодиссекция не показана. Остаются нерешенными вопросы прогнозирования рецидива кровотечения при успешном эндоскопическом гемостазе и возможности проведения периоперационного системного лечения после купирования опухолевого кровотечения при местно-распространенном процессе.

1.2.2 Рак желудка, осложненный перфорацией опухоли

Перфорация опухоли – жизнеугрожающее осложнение РЖ, требующее экстренного хирургического лечения и ассоциировано с плохим прогнозом. Перфорация у больных раком желудка является экстренной ситуацией и реализуется в виде острого абдоминального синдрома из-за попадания желудочного содержимого в брюшную полость с развитием перитонита [43], однако зачастую у больного не прослеживаются классические признаки данного осложнения: клиническая картина может быть представлена как симптомами типичной перфорации полого органа, так и атипичной двухэтапной перфорацией (прикрытой перфорации полого органа). Иногда прикрытая перфорация может

манифестировать в виде динамической непроходимости неясного генеза в ответ на местный перитонит или абсцесс в зоне перфорации, могут наблюдаться только клиника шока с падением артериального давления и тахикардия неясного генеза при невыраженных симптомах раздражения брюшины. Следует учитывать диагностическую сложность постановки диагноза перфорации опухоли желудка при местно-распространенном и диссеминированном раке желудка на фоне канцероматоза брюшины из-за ее гипореактивности [12]. Показания к экстренному хирургическому лечению при перфорации опухоли желудка не вызывают сомнений, однако объем хирургического лечения может варьировать от состояния пациента (наличие предоперационного шока, сопутствующих заболеваний пациента), тяжести перитонита, резектабельности опухоли. При условиях исходно резектабельной опухоли с локализованным перитонитом у пациента без признаков шока и тяжелых сопутствующих заболеваний, методом выбора является радикальная операция с лимфодиссекцией [53]. С целью менее агрессивного подхода некоторые хирурги предпочитают выполнять двухэтапную радикальную гастрэктомию. Симптоматический объем экстренных операций следует выполнять лишь у ослабленных больных с нерезектабельными опухолями [43]. Однако есть и другое мнение: экстренная резекция или экстирпация желудка сопровождаются весьма высокой летальностью, поэтому их выполняют редко – около 16,5 % [61]. Кроме того, пациенты на фоне или после химиотерапии изначально имеют нарушения питания и сниженные резервы организма на момент экстренной операции, что играет роль при определении хирургом объема операции. По распространенному мнению, перфорацию можно рассматривать как признак поздней стадии заболевания, которая может привести к диссеминации раковых клеток и раннему рецидиву. Поэтому ушивание перфорации и ограниченные операции являются общепринятой практикой [12, 33]. При общем тяжелом состоянии больного, распространенном гнойно-фибринозном перитоните, диссеминированном опухолевом процессе показаны ушивание прободного отверстия, назоинтестинальная интубация, дренирование брюшной полости [12, 33, 61]. Ушивание перфорации лапароскопическим доступом, аналогичное

таковому при перфоративной язве, зачастую технически невозможно по причине массивной инфильтрации окружающих тканей, однако при должном техническом оснащении и возможностях хирурга, лапароскопическое ушивание перфорации как первый этап лечения перфорации РЖ с последующей гастрэктомией и лимфаденэктомией в объеме Д2 может рассматриваться как стандарт лечения больных неметастатическим раком желудка [11, 41]. Двухэтапное оперативное лечение при перфорации опухоли желудка ассоциировано с техническими сложностями, в том числе спаечным процессом, и неопределенным временем восстановления больного для проведения второго этапа – радикальной операции, однако обеспечивает лучшие онкологические результаты [32].

1.2.3 Рак желудка, осложненный опухолевым стенозом

В России, несмотря на активное развитие различных методов диагностики, у подавляющего большинства пациентов заболевание диагностируют на этапе местно-распространенного или метастатического процесса [18]. Основанием для обращения за медицинской помощью чаще всего служат жалобы на дисфагию, тошноту и рвоту сразу после еды или вообще невозможность принимать пищу и (или) жидкость. Одной из возможных причин данных симптомов может быть экзофитный рост опухолевой массы с формированием стеноза или деформации желудка по типу «песочных часов» [16].

От 15 до 20 % больных поступают уже с прогрессирующим опухолевым стенозом [60]. Ввиду отсутствия приема пищи, наряду с электролитным дисбалансом, возникающим в результате постоянной рвоты, медиана выживаемости в этой когорте пациентов без адекватного хирургического вмешательства составляет от 3 до 4 месяцев, хотя этот показатель также зависит от патоморфологии опухоли, объема метастатического поражения и наличия у пациента сопутствующей патологии [66]. Существует несколько классификаций опухолевого стеноза желудка, однако степень стеноза оценивается комплексно на

основании клинических данных и визуализационных исследований (рентгеноскопическое исследование, видеоэзофагогастродуоденоскопия (ВЭГДС). Так, выделяют 3 стадии опухолевого стеноза выходного отдела желудка: компенсированный стеноз – возникает за счет умеренного сужения просвета выходного отдела желудка, при проведении рентгеноскопического исследования отмечается задержка эвакуации на 6-12 часов; субкомпенсированный стеноз – прогрессирующее сужение с атонией стенки желудка и явлениями застоя пищи, задержка эвакуации по визуализирующим исследованиям от 12 до 24 часов; декомпенсированный стеноз – почти полная или полная непроходимость желудка с выраженной атрофией слизистой, при рентгеноскопическом исследовании выявляется задержка эвакуации контрастного вещества более чем на 24 часа. Существует ряд клинических шкал оценки степени опухолевого стеноза выходного отдела желудка. Так, например, согласно системе оценки обструктивных явлений выходного отверстия желудка Gastric outlet obstructive scoring system (GOOSS) (система оценки обструктивных явлений выходного отверстия желудка, 2018), отсутствие перорального питания оценивается в 0 баллов, прием только жидкости – в 1 балл, мягких продуктов – в 2 балла, полноценное питание – в 3 балла. В настоящее время данная шкала чаще всего используется для количественной оценки клинического улучшения у пациентов после стентирования [2]. При стенозе в зоне кардиоэзофагеального перехода или при раке кардии используется шкала клинической оценки дисфагии Bown, согласно которой отсутствие симптомов дисфагии оценивается в 0 баллов, затруднения при проглатывании твердой пищи – 1 балл, питание полужидкой пищей – 2 балла, питание только жидкостью – 3 балла, 4 балла – невозможность приема жидкой пищи.

Нарастающие явления стеноза напрямую связаны с неуклонным ростом опухоли. При прогрессировании опухолевого процесса симптомы непроходимости усиливаются, вызывая стойкую задержку эвакуации желудочного содержимого. Ввиду этих изменений пациенты с раком желудка подвержены высокому риску недостаточного питания. Нарушение нутритивного статуса среди пациентов, страдающих раком желудка, колеблется от 65 до 85 % [40]. Современные

отечественные и зарубежные клинические рекомендации не предлагают единого стандартизованного подхода в лечении местно-распространенных потенциально операбельных опухолях, осложненных прогрессирующим опухолевым стенозом. Необходимость устранения опухолевого стеноза может возникать на всех этапах лечения и достигается различными подходами: эндоскопическими процедурами (электро-, аргонплазменная или лазерная деструкция, постановка внутрипросветных саморасширяющихся стентов), установка назогастрального/назоинтестинального зонда для питания или формированием обходных гастроэнтероанастомозов или гастро/энтеростом. Однако все эти методы не лишены недостатков.

1.3 Современные подходы к лечению рака желудка, осложненного опухолевым стенозом

Всех пациентов с местно-распространенным раком желудка, осложненным опухолевым стенозом можно разделить на 3 группы по степени опухолевого стеноза. Тактика лечения пациентов с декомпенсированной обструкцией не вызывает вопросов: после предварительной подготовки больному показано оперативное лечение с последующим адъювантным этапом системной химиотерапии [9]. Больным с компенсированным опухолевым стенозом показано проведение предоперационного системного лечения на фоне постоянной нутритивной поддержки в соответствии с руководствами по клиническому питанию. Пациентам с субкомпенсированным опухолевым стенозом, даже при учете постоянной нутритивной поддержки, проведение полноценного курса предоперационной системной химиотерапии зачастую не представляется возможным без специального локального воздействия на опухоль с целью реканализации опухолевого стеноза и повышения возможностей перорального питания с целью коррекции нутритивного статуса и повышения резервов организма в период ПХТ.

Самым технически простым способом доставки пациенту большой объем жидкой и полужидкой пищи является установка назогастрального или назоюнонального зонда. В настоящее время существует множество специализированных смесей для зондового питания, позволяющих полностью компенсировать полноценный рацион с адекватным набором суточного калоража. Однако весьма весомым ограничением является то, что данный метод рекомендован для пациентов при предполагаемой длительности зондового питания до 30 дней, ввиду высокого риска травмирования слизистой оболочки пищевода и желудка, развития пролежней в зоне опухоли и по ходу пищевода, что не укладывается в сроки проведения полноценного курса предоперационного системного лечения [67]. Полноценно восполнять суточный рацион можно при помощи введения питательных смесей напрямую в желудок или тонкую кишку посредством формирования гастро- или юностомы [14]. В то же время данные вмешательства рекомендовано выполнять при невозможности удаления первичной опухоли, то есть в рамках паллиативного лечения, ввиду высокого риска диссеминации опухоли, а также задержки начала системного лечения по причине восстановления в послеоперационном периоде [20].

С конца 1990-х гг. применение саморасширяющихся металлических стентов было предложено в качестве минимально инвазивного лечения опухолевых стенозов. В настоящее время эндоскопическое стентирование зоны опухолевой обструкции является наиболее используемой техникой [37]. Систематический обзор, проведенный van Halsema et al. [55], включал в себя 19 проспективных исследований с 2009 по 2016 г., в котором были проанализированы результаты лечения более чем 1200 пациентов с опухолевым стенозом желудка, которым была выполнена установка саморасширяющегося стента. Общий показатель технического успеха составил 97,3 %, а показатель клинического успеха – 85,7 %, что подтверждает высокую эффективность этой методики. Однако наличие канцероматоза брюшины и низкий функциональный статус пациента идентифицированы как предикторы плохого клинического исхода и (или) развития дисфункции стента по данным зарубежных и отечественных исследований [37].

Также установка саморасширяющегося стента в зону опухолевого стеноза может вызвать ряд осложнений, таких как опухолевое кровотечение, особенно при признаках некроза или распада опухоли, миграция стента в двенадцатиперстную кишку с ее непосредственным травмированием или перекрытием большого дуоденального сосочка. Так же не рекомендовано рутинно устанавливать саморасширяющийся металлический стент пациентам с потенциально резектабельной опухолью, в том числе из-за более низких показателей резекции R0 [22].

Еще одним альтернативным методом в рамках реканализации зоны опухолевого стеноза желудка может быть аргоноплазменная коагуляция опухоли. В обзоре литературы, посвященном сравнительной характеристике метода аргоноплазменной коагуляции и установки саморасширяющегося стента, авторы проанализировали данные 707 пациентов: опухолевые кровотечения при аргоноплазменной коагуляции наблюдались у 20 пациентов, ранними осложнениями после установки саморасширяющегося стента были его миграция и первично неправильное размещение. Повторное лечение методом аргоноплазменной коагуляции потребовалось 57 (18 %) больным [36]. Сам по себе метод предполагает многократное повторение процедуры, что может значительно отразиться на сроках проведения химиотерапевтического лечения. Также она технически невыполнима при выраженном по протяженности стенозе [57].

Для пациентов с обструкцией выходного отдела желудка, ожидаемая продолжительность жизни которых превышает 2 месяца, с высокими показателями функционального статуса следует рассмотреть способ формирования гастроеюноанастомоза [22]. Однако данная операция связана с высоким риском диссеминации опухоли, в связи с чем в литературе этот метод является первостепенным у паллиативных пациентов [37].

В литературе можно найти много публикаций о симптоматической терапии при опухолевом стенозе РЖ. Вместе с тем, тактика ведения подобных пациентов с потенциально операбельными образованиями до сих пор не имеет доказательной базы, продолжается поиск методов помощи данной категории больных. Одним из

перспективных методов воздействия на первичную опухоль в рамках как лечебного, так и симптоматического действия является ФДТ [40].

1.4 Фотодинамическая терапия в сочетании с лекарственным лечением, как метод комбинированного лечения рака желудка, осложненного опухолевым стенозом

ФДТ – достаточно современный метод лечения как неонкологических, так и некоторых онкологических заболеваний различных типов и локализации. Хорошие терапевтические результаты и возможность параллельного применения ФДТ с другими лечебными протоколами делают широко используемой методикой во многих областях медицины [13]. Первые литературные сообщения о «фотодинамическом эффекте» были представлены Раабом и фон Таппейнером. Было показано, что некоторые красители могут повышать чувствительность микроорганизмов к повреждающему воздействию светового излучения [35]. Самая первая попытка использовать фотодинамический эффект для лечения опухолей человека была выполнена Н. Tappenier и А. Jesionek в 1903 г. [59]. Идея воздействовать на раковые клетки светом с длиной волны, возбуждающей лишь определенные соединения (экзогенные порфирины), была реализована при клинических исследованиях в 1978 г. профессором Т. Догерти [8]. Он сообщил об успешной ФДТ 25 пациентов со злокачественными новообразованиями разного гистогенеза и локализации. Область клинической ФДТ получила дальнейшее развитие, когда коллектив врачей клиники Мэйо сообщил, что флуоресценция опухоли у пациентов усиливалась при использовании «производного» гематопорфирина [35]. Впервые подробности фармакодинамики и фармакокинетики ФС в организме описали в своей статье А.Р. Castano и М.Р. Hamblin в 2005 г. [25].

В настоящее время механизм действия ФДТ изучен достаточно широко. Он основан на трех нетоксичных компонентах: фотосенсибилизатор, свет

определенной длины волны и растворенный в клетке кислород, которые производят желаемые эффекты в патологических тканях только за счет взаимодействия между собой, образуя активную форму синглетного кислорода (рисунок 1). Продолжительность жизни синглетного кислорода в биологических системах составляет менее 0,04 мс, а радиус цитотоксического действия составляет около 20 нм. И хотя приведенные показатели активного вещества кажутся незначительными, даже этого достаточно для выраженного клинического эффекта. При этом происходит запуск целого каскада событий, приводящих к локальным, регионарным и системным изменениям в организме [47].

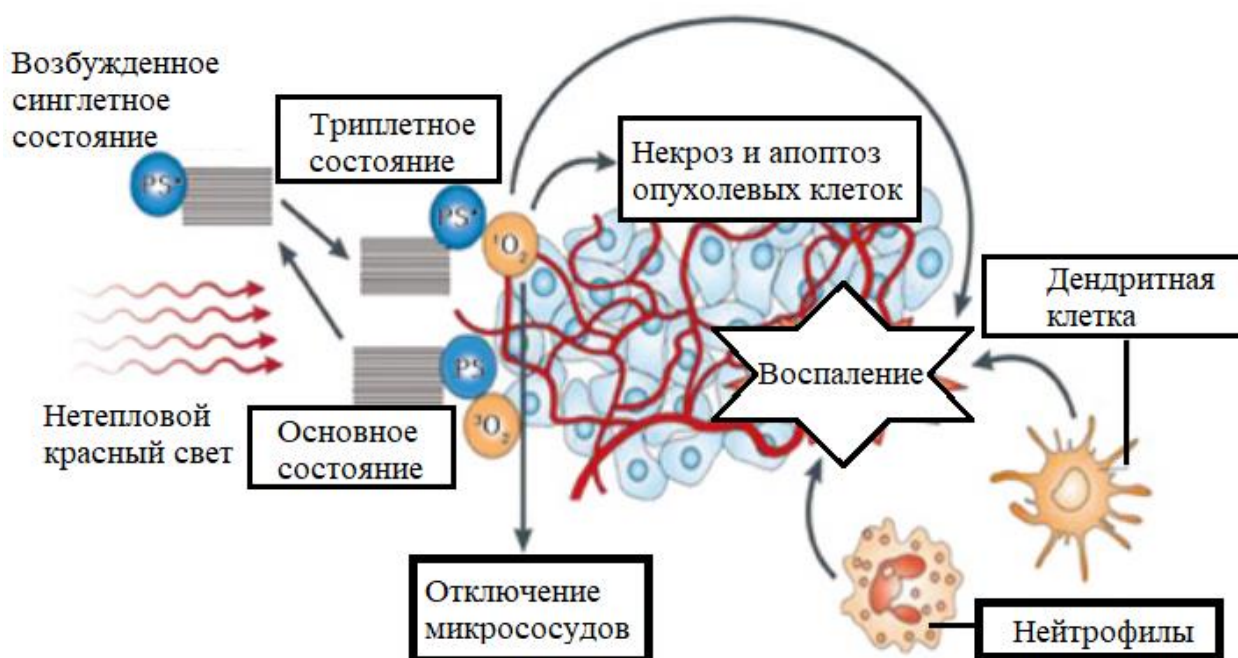


Рисунок 1 – Механизм фотодинамической терапии опухолей

Противоопухолевый эффект ФДТ реализуется путем прямого повреждения опухолевых клеток, нарушения сосудистой стромы опухоли, элиминации опухоли под действием иммунных клеток [26]. Способность опухолевых клеток накапливать большие количества ФС по сравнению с нормальными клетками и возможность их локального облучения позволяют вызывать селективную гибель именно опухолевых клеток. Существует несколько механизмов клеточной гибели, приводящей к деструкции опухоли при проведении ФДТ:

запрограммированное клеточное «самоубийство» (апоптоз) и незапрограммированная клеточная гибель с последующим развитием некроза. Особо следует отметить те случаи, когда в результате генных мутаций реализация апоптоза невозможна или сведена к минимуму [7]. Молекула ФС реагирует с окружающими химическими агентами, образуя свободные радикалы – так называемая реакция Фентона I. Наиболее же важной для реализации клинического фотодинамического эффекта является реакция Фентона II. Введенные в организм молекулы ФС избирательно фиксируются на мембранах опухолевых клеток и митохондриях. При облучении фотосенсибилизированной опухолевой ткани лазерным излучением происходит переход нетоксичного триплетного кислорода в синглетный кислород, обладающий выраженным цитотоксичным действием, что приводит к разрушению клеточных мембран опухолевых клеток [3]. Кроме прямого цитотоксического воздействия на опухолевые клетки, при ФДТ важную роль играет нарушение кровоснабжения за счет повреждения эндотелия кровеносных сосудов опухолевой ткани. По данным флюоресцентной и радионуклидной диагностики, ФС накапливается в сосудистой строме опухоли и периваскулярных тканях [27]. Известно, что сосудистая сеть злокачественных опухолей представлена сосудами капиллярного типа с несовершенной базальной мембраной, измененным эндотелием с повышенной проницаемостью, что может являться дополнительным основанием для накопления ФС в опухолевой ткани. Напротив, здоровая ткань вне патологического очага с полноценными кровеносными сосудами остается практически интактной. В результате фотодинамической реакции происходят значительные изменения эндотелиальных клеток, которые приводят к активации циркулирующих тромбоцитов и других гемостатических механизмов и, как следствие, к тромбогенному эффекту и остановке кровотока. Под действием высоких доз световой энергии в фотосенсибилизированных клетках происходит высвобождение медиаторов воспаления и цитокинов, таких как простагландины, лимфокины и тромбоксаны, которые активируют иммунную систему и играют важнейшую роль в сосудистых повреждениях

стромы опухоли, что наряду с острой гипоксией тканей приводит к повреждению новообразования [7]. Важным фактором индукции опосредованного ФДТ иммунного ответа является повреждение клеточных мембран и сосудов опухоли. Фотоокислительные нарушения индуцируют выделение медиаторов (факторов роста, протеинов) и цитокинов, провоцирующих местную иммунную реакцию [54]. Следствием этих процессов является окклюзия сосудов опухоли и индуцированная цитотоксическая активность в отношении опухолевых клеток. Активированные лейкоциты, в том числе нейтрофилы и макрофаги, активно мигрируют к месту воздействия ФДТ. Макрофаги фагоцитируют поврежденные раковые клетки, презентруя специфические белки этой опухоли CD4 Т-хелперам, которые, в свою очередь, распознаются CD8-Т-киллерами. Эта иммунная реакция может происходить не только в месте воздействия ФДТ, но и в регионарных лимфатических узлах и отдаленных опухолевых очагах. Хотя специфическая иммунная реакция может быть менее значимой, чем другие эффекты ФДТ, она важна для долгосрочного контроля роста опухоли. Активированные Т-киллеры, реализующие некроз опухолевой ткани во время лечения, могут индуцировать механизмы апоптоза клеток опухоли даже после завершения ФДТ. Клинические исследования показывают, что в крови пациентов, получивших ФДТ, обнаруживаются повышенные концентрации цитокинов, а на гистологическом срезе биоптата опухоли определяется стойкая инфильтрация иммунными клетками. Оба эти факта свидетельствуют в пользу иммуностимулирующего действия ФДТ. Помимо вышесказанного ФДТ вызывает повышение уровня экспрессии молекул адгезии, включая Е-селектин и ICAM1 [31]. Эти молекулы облегчают адгезию циркулирующих клеток к микрососудам опухоли, впоследствии облегчая их экстравазацию и инфильтрацию в опухолевую ткань. Доказанное наличие иммунологического компонента фотодинамического воздействия позволяет свидетельствовать не только о перспективности сочетания методов ФДТ и иммунотерапии для улучшения результатов лечения онкологических заболеваний, но и о возможном применении ФДТ с целью коррекции иммунологических реакций [7].

1.5 Фотосенсибилизаторы

Основным классом ФС для диагностики и лечения рака в настоящее время являются макроциклические соединения. Эти молекулы включают такие соединения, как порфирины, хлорины, бактериохлорины, фталоцианины, нафталоцианины и т. д. Применение ФС в лечебных целях началось давно в таких странах, как Индия, Китай, Египет [28]. Эозин был первым ФС, который применялся при злокачественных заболеваниях кожи [51]. Вначале 1950-х гг. наблюдение, что гематопорфирин избирательно накапливается в опухолевых тканях, дало толчок для разработки новых препаратов на основе порфирина и их применения в лечении рака. Первым ФС, одобренным администрацией США по контролю за пищевой продукцией и лекарственными средствами (Food and drug administration), является фотофрин, который и сейчас используется в терапии рака [49]. Гематопорфирин и фотофрин считаются ФС первого поколения. Они были одобрены в лечении рака легких, рака мочевого пузыря, рака пищевода и рака шейки матки на ранней стадии. Однако они имеют много недостатков, таких как отсутствие специфичности, высокая кожная фототоксичность, гидрофобность и слабая абсорбция в терапевтическом окне [57]. ФС второго поколения – другие макроциклические соединения (основные или структурно модифицированные, или замещенные порфирины, фталоцианины, хлорины, бактериохлорины, фуллерены) с поглощением в ближнем инфракрасном диапазоне и высоким уровнем образования синглетного кислорода. Главным недостатком ФС первого и второго поколений является невозможность их селективного накопления в опухолевой клетке. Самыми перспективными из этой группы являются ФС на основе солей хлорина Е6. Третье поколение – это ФС второго поколения, связанные с носителем, обеспечивающим его селективную доставку к опухолевой клетке без повреждения здоровых тканей. Этого достигается за счет конъюгацией ФС с макромолекулами, подобным моноклональным антителам. Клетки злокачественной опухоли имеют поверхностные антигены, отличные от нормальных клеток. Направляемые к антигенам опухолевой клетки моноклональные антитела можно связать с ФС.

Конъюгат моноклональное антитело-ФС будет связываться специфически с опухолью и сенсibilизировать ее фотопоражение без повреждения нормальных тканей. В качестве ФС III поколения наибольшее применение находят производные фталоцианинов цинка [56].

В настоящее время активно обсуждаются различные методы селективной доставки ФС к опухоли. Одним из перспективных вариантов является применение графеновых наночастиц. Их особенностью является возможность каталиизации образования синглетных форм кислорода при облучении, доставки ФС на клеточный и субклеточный уровни, усиление противоопухолевого иммуногенного ответа [48]. Митохондрии, являясь модераторами большинства важнейших клеточных путей, таких как метаболизм, апоптоз и гомеостаз активных форм кислорода, являются эффективным местом таргетирования ФДТ, в связи с чем активно разрабатываются ФС, которые преимущественно накапливаются в митохондриях [45].

Доказана эффективность синергетического действия конъюгата порфирина с таргетным препаратом трастузумаб («Trast:Porph») для направленной ФДТ при HER2-положительном РЖ. Данные *in vitro* демонстрируют, что «Trast:Porph» специфически связывается с HER2-позитивными клетками, накапливается внутриклеточно, локализуется совместно с лизосомальным маркером LAMP1 и вызывает массивную гибель клеток при облучении. Высокая селективность и цитотоксичность фотоиммунотерапии на основе «Trast:Porph» подтверждена *in vivo* по сравнению с одним трастузумабом с использованием лабораторных мышей, ксенотрансплантированных HER2-положительной клеточной линией рака желудка. Эти данные свидетельствуют о том, что повторяющиеся циклы фотоиммунотерапии «Trast:Porph» могут использоваться в качестве оптимизированной стратегии лечения HER2-положительных пациентов с РЖ [50].

Хлорин Е6 – один из наиболее перспективных фотосенсибилизаторов 3-го поколения, выпускаемый на территории Российской Федерации. Результаты исследования по оценке эффективности ФДТ карциномы Эрлиха мышей с Хлорин

Е6 показали, что проведение ФДТ в оптимальные сроки после введения ФС с определенными параметрами лазерного воздействия позволяет достичь максимального ингибирующего эффекта на злокачественные новообразования, при этом по результатам патоморфологического исследования в зонах фотодинамического воздействия выживших опухолевых клеток не обнаружено [52].

В исследовании по изучению эффективности ФДТ саркомы М1 и воздействия терапии на периферическую кровь крыс линии Wistar было показано, что ФДТ с применением Хлорин Е6 приводит к полной регрессии опухоли и способствует восстановлению нормальной картины периферической крови [17].

В клинических исследованиях данный препарат показал свою эффективность в лечении первичного и рецидивного базальноклеточного рака кожи [15].

Субстанцией для производства большей части ФС является Хлорин Е6 натрия, получаемый методом химического синтеза из метилфеофорбида, который, экстрагируется из биомассы зеленой микроводоросли *Spirulina Platensis*, произрастающей в Японии и Калифорнии. В настоящее время остро встает вопрос о замене импортных интермедиатов на более доступные. В отличие от остальных препаратов, производимых на территории Российской Федерации, разработана и стандартизирована технология производства Хлорина Е6 из борщевика Сосновского (*Heracleum Sosnowskyi*).

1.6 Фотодинамическая терапия в сочетании с лекарственным лечением, как метод комбинированного лечения рака желудка, осложненного опухолевым стенозом

Опухолевая обструкция в области кардиального и выходного отделов желудка сопровождается тяжелой нутритивной недостаточностью и анемией, данная когорта больных имеет неблагоприятный прогноз. В настоящее время

широко используются такие методы лечения стеноза, как установка зонда для кормления, установка стентов, гастростомия открытым или лапароскопическим доступами, а также под эндоскопическим ультразвуковым контролем, однако все эти методы не доказали своей эффективности и безопасности для лечения опухолевого стеноза в течение длительного времени: в период предоперационной полихимиотерапии [62].

ФДТ представляется перспективным методом комбинированного лечения рака желудка, осложненного субкомпенсированным опухолевым стенозом, за счет доказанной эффективности и безопасности, синергетическим действием с цитотоксическими препаратами, технической простотой процедуры.

В Японии в начале 1990-х гг. ФДТ была одобрена в качестве лечебного метода раннего РЖ, не подходящего для эндоскопической диссекции ввиду подслизистой инвазии опухоли или рака-язвы [68]. В 1996 г. было опубликовано первое японское исследование о применении ФДТ при раннем раке желудка [30]: полный ответ был получен у 88 % из 24 пациентов, поддающихся оценке, а частота ответов составила 100 %, при этом серьезных осложнений после процедуры не наблюдалось. Отечественные исследователи В.А. Дуванский, М.В. Князев применяли для реканализации просвета при стенозирующих образованиях пищевода и желудка многокурсовую ФДТ: реканализация была достигнута в 96 % случаев [4]. У 59 больных раком пищевода и желудка после установки стента проводили многокурсовую эндоскопическую ФДТ через прозрачную полимерную стенку стента. В этой группе 30-дневная летальность составила 4 %, медиана выживаемости – 6 месяцев. Осложнений, связанных с ФДТ, проводимой через стент, не было. В группе с многокурсовой ФДТ отмечен более высокий уровень качества жизни: менее выраженный болевой синдром (≤ 2 балла по визуально-аналоговой шкале), стабилизация или увеличение массы тела, более поздняя регистрация отдаленных метастазов – 7-8 месяцев (в группе без ФДТ – 4,5 месяца).

Необходимость проведения предоперационной полихимиотерапии в рамках увеличения общей и безрецидивной выживаемости при местно-распространенном раке желудка доказана в нескольких исследованиях [23, 39].

Химиотерапевтические препараты являются неспецифическими цитотоксическими агентами, токсичными также для нормальных клеток. Так же злокачественные опухоли имеют свойство к развитию лекарственной устойчивости, что ограничивает длительное клиническое применение химиопрепаратов одной группы у определенного пациента [62]. Некоторые исследования показали, что ФДТ в сочетании с химиотерапией может давать синергетический противоопухолевый эффект, повышать эффективность, снижать терапевтическую дозу химиотерапевтических препаратов и уменьшать токсические побочные эффекты. Например, исследование сравнивало синергетический эффект ФДТ, опосредованной AlPcS4, в сочетании с различными низкодозовыми химиотерапевтическими препаратами на клетках линии SGC-7901 РЖ. Результаты исследования показали, что ФДТ может повышать способность AlPcS4 к внутриклеточному поглощению, улучшать способность индуцировать апоптоз и продлевать время его индукции, более того, доза химиотерапевтических препаратов была снижена, как следствие было отмечено снижение токсических эффектов, при этом имелся очевидный синергетический эффект [29].

В настоящее время ни в зарубежной, ни в отечественной литературе не представлено результатов клинических исследований, доказывающих эффективность комбинации ФДТ с ПХТ, при этом доклинические исследования показали преимущества ФДТ в сочетании с химиотерапией в лечении РЖ [62]. Описаны единичные случаи успешного комбинированного лечения больных рака желудка с опухолевым стенозом комбинацией ФДТ и химиотерапии. У 67-летнего пациента с аденокарциномой желудка после предоперационного лечения было диагностировано прогрессирование заболевания, в том числе с обструкцией выходного отдела желудка за счет опухолевой массы. Пациенту было проведено комбинированное лечение с удовлетворительным ответом по данным визуализационных исследований [44]. Сообщалось о случае лечения пациента среднего возраста с распространенным РЖ без ответа на химиотерапевтическое лечение и иммунотерапию. Положительный ответ был достигнут по результатам

курса комплексной терапии: ФДТ, химиотерапия и иммунотерапии, что позволило выполнить больному радикальное хирургическое лечение [46].

Таким образом, представляется перспективным разработка лечебно-диагностического алгоритма лечения пациентов с местно-распространенным РЖ, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом, на этапе предоперационного лечения, который позволит достичь лучших онкологических результатов.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Экспериментальное исследование по оценке эффективности и безопасности терапевтических доз фотосенсибилизатора Хлорин Е6 на модели недифференцированной аденокарциномы

2.1.1 Дизайн экспериментального исследования

На основании клинического опыта применения эндоскопической ФДТ в лечении опухолевого стеноза у больных РЖ и официальных данных о широком терапевтическом окне фотосенсибилизатора Хлорин Е6 (1,0–2,5 мг/кг массы тела больного) была выдвинута гипотеза о том, что эффективность минимальной терапевтической дозы будет аналогична максимальной.

Настоящее экспериментальное многоцентровое исследование по оценке эффективности и безопасности терапевтических доз фотосенсибилизатора Хлорин Е6 на модели недифференцированной аденокарциномы проведено в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе вивария научно-исследовательского центра совместно с сотрудниками вивария Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Исследование включало в себя следующие этапы.

I этап. Введение животных в эксперимент, распределение по группам, маркировка. Перевивка опухолевой взвеси. Контрольные осмотры животных после перевивки опухоли.

II этап. Процедура фотодинамической терапии: введение фотосенсибилизатора животным исследуемых групп, оценка флуоресценции,

облучение опухолевого узла. Контрольные осмотры животных после процедуры фотодинамической терапии.

III этап. Выведение животных из эксперимента. Получение аутопсийного материала с последующим гистологическим исследованием. Интерпретация и статистический анализ результатов с целью оценки эффективности и безопасности применения максимальной и минимальной терапевтических доз фотосенсибилизатора путем сравнения клинических и патоморфологических характеристик опухоли (рисунок 2).

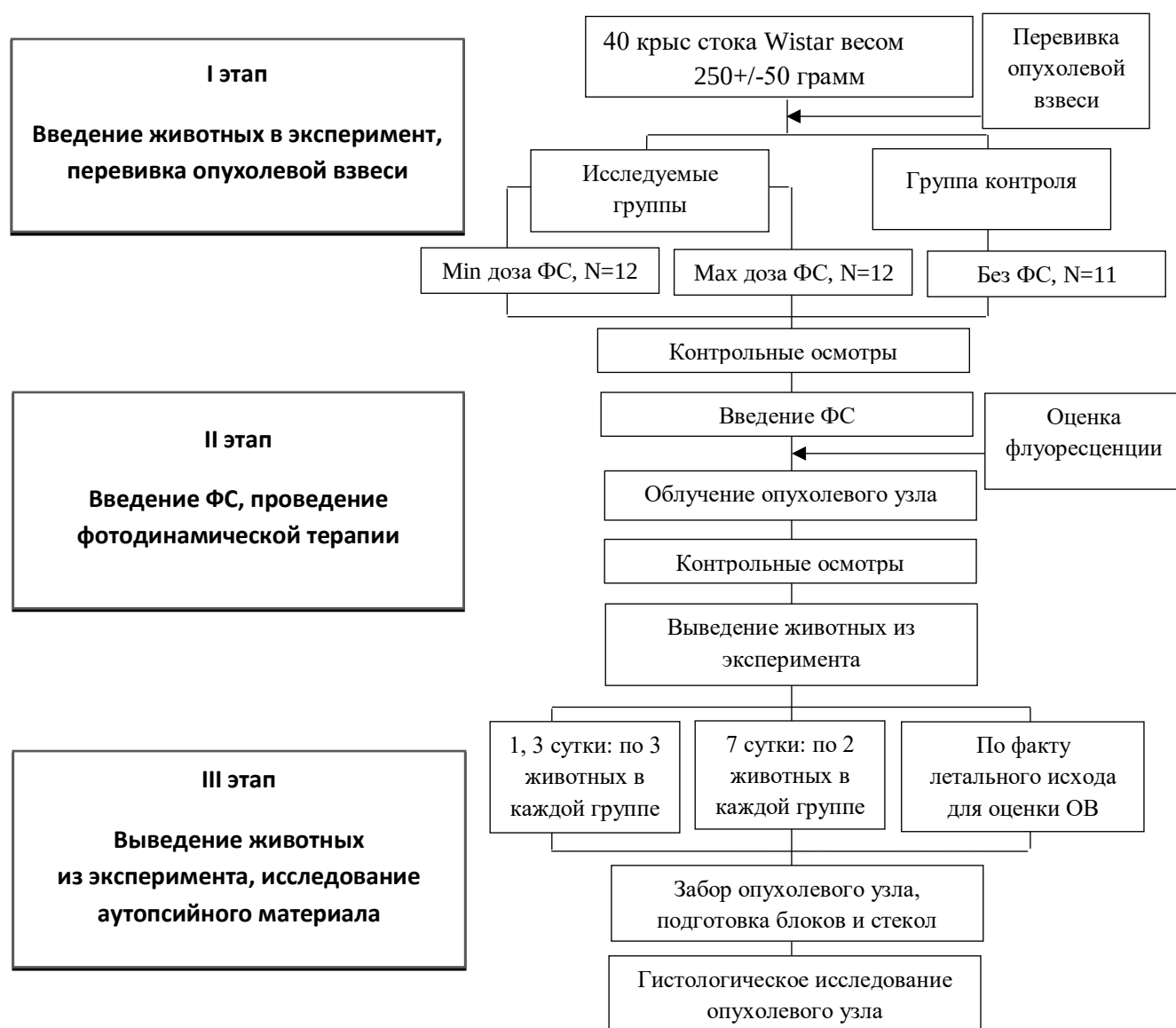


Рисунок 2 – Дизайн экспериментального исследования по оценке эффективности и безопасности терапевтических доз фотосенсибилизатора Хлорин Е6 на модели недифференцированной аденокарциномы

В исследование включено 40 самок крыс стока Wistar, весом 250+/-50 грамм. Животные содержались в помещении Вивария на базе ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Световой режим: 12 ч свет/12 ч темнота без автоматического контроля. Температурный режим помещения 18-20 °С, влажность: 45-65 %. Животные содержались в клетках по 3 крысы в каждой, 1 крыса находилась в индивидуальной клетке. Крысы за 5 дней до процедуры перевивки опухолевой взвеси ежедневно контактировали с экспериментатором с целью уменьшения стресса у животного. Предоперационное голодание и обезвоживание животных не предусмотрено. Все животные, введенные в эксперимент, были распределены на 3 группы: группа с максимальной дозировкой (2,5 мг/кг) фотосенсибилизатора Хлорин Е6 (N=13), группа с минимальной дозировкой (1 мг/кг) фотосенсибилизатора Хлорин Е6 (N= 13), группа контроля (без введения фотосенсибилизатора) (N=14). Каждая крыса промаркирована с учетом индивидуального номера и группы раствором краски Кастеллани.

Первичная конечная точка экспериментального исследования – степень лечебного патоморфоза опухоли по критериям Mandard Tumor Regression Grade (TRG). Вторичные конечные точки: объем опухолевого узла в динамике, объем некроза в опухолевом узле, коэффициент роста/регрессии опухоли, интенсивность флюоресценции, индекс контрастности, общая выживаемость, оценка токсичности различных доз ФС (гепатотоксичность, кардиотоксичность, пневмотоксичность).

2.1.2 Методика перевивки опухолевой взвеси

Опухолевая взвесь гистологически представлена недифференцированной аденокарциномой, предоставлена для проведения эксперимента отделом доклинических и клинических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Перед перевивкой опухоли выполнено взвешивание животных. Общая и местная анестезия не предусмотрены. Животное помещалось в фиксирующее устройство на подогреваемой поверхности (солевая грелка). После 3-хкратной обработки области бедра раствором антисептика при помощи иглы диаметром 0,33 мм выполнено подкожное введение 10 % опухолевой взвеси. Опухоль имплантировалась с внешней стороны в оба бедра животного подкожно. После манипуляции животное помещалось в клетку.

Через 7 дней после перевивки опухоли выполнено взвешивание всех животных, замеры размеров опухолевых узлов (рисунок 3). Расчет объема опухолевого узла выполняли по формуле эллипсоида. На 5-е сутки зарегистрирована смерть крысы из группы контроля, на 12-е сутки – крысы из исследуемой группы с максимальной дозировкой фотосенсибилизатора. На 14-е сутки выполнено взвешивание крыс, замеры размеров опухолевых узлов. У 3 животных, по 1 из каждой группы, при контрольном осмотре перед процедурой опухоль не определяется – крысы из эксперимента исключены.

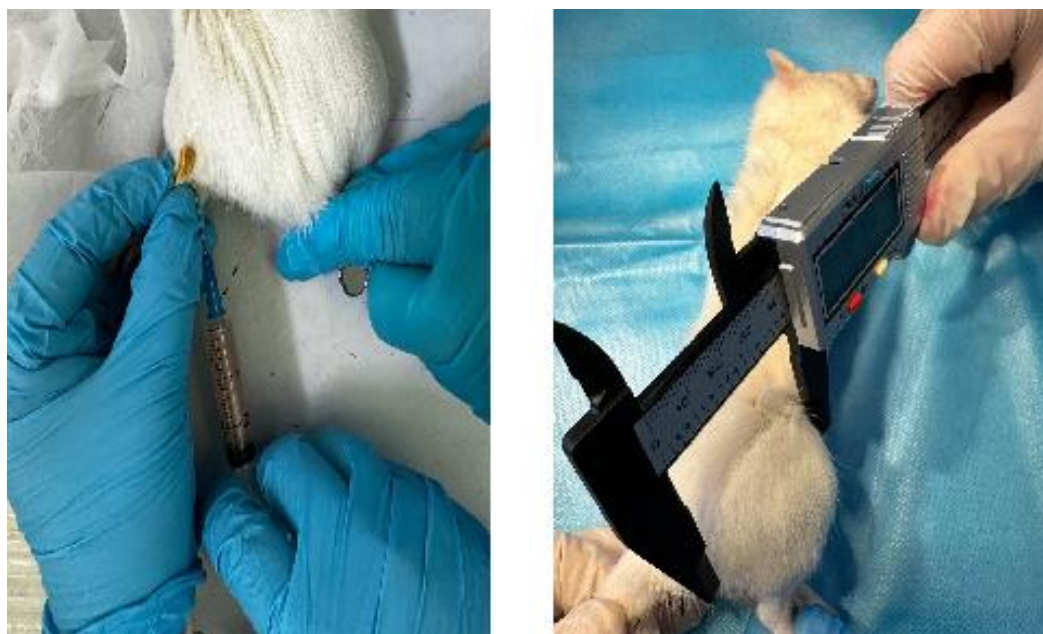


Рисунок 3 – Перевивка опухолевой взвеси,
замер диаметра опухолевого узла

2.1.3 Методика проведения фотодинамической терапии опухолевого узла

В качестве ФС в исследовании использовался Хлорин Е6, который, согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата № ЛП-004885 Хлорин Е6 применяется в онкологии в качестве ФС для ФДТ злокачественных новообразований кожи (плоскоклеточный и базальноклеточный), в том числе меланомы, внутрикожных и подкожных метастазов меланомы, рака молочной железы и его внутрикожных метастазов, рака слизистых оболочек, в т.ч. полых органов (вульвы, шейки матки (в т. ч. цервикальные интраэпителиальные неоплазии I-III ст.), пищевода, прямой кишки и т.д) и диагностики злокачественных новообразований спектрофлуоресцентным методом.

Особенностью фармакокинетики и фармакодинамики препарата Хлорин Е6, на основании которой были определены количественные параметры, временные интервалы процедуры ФДТ, оценки флуоресценции опухоли и оценки безопасности различных доз, являются данные о том, что после внутривенного введения максимальное количество препарата в опухоли регистрируются через 3 часа с момента введения, затем концентрация активного вещества медленно снижается. В клетках эндотелия сосудов максимальное количество препарата обнаруживаются через 10-15 мин после начала инфузии. Через 24 часа после внутривенного введения препарата в крови обнаруживаются следовые количества препарата. Хлорин Е6 хорошо проникает через тканевые и клеточные барьеры, обнаруживается в тимусе, коже, головном и костном мозге, селезенке, яичниках, надпочечниках, сердце, поджелудочной железе, желудке, почках, печени, легких. Хлорин Е6 избирательно накапливается в патологической ткани (доброкачественные и злокачественные новообразования различного генеза и локализации, преимущественно характеризующиеся неоваскуляризацией) и при локальном воздействии света с длиной волны 660-670 нм обеспечивает фотосенсибилизирующий эффект, приводящий к повреждению опухолевой ткани.

В клинической практике препарат рекомендован к применению в дозе 1,0-2,5 мг/кг массы тела больного.

За 3 часа до процедуры ФДТ всем животным, кроме крыс группы контроля, был введен препарат Хлорин Е6 в дозе, предусмотренной для определенного животного. Перед введением препарата каждое животное взвешивали с целью расчета дозы ФС. В эксперименте доза препарата рассчитывалась, как 1 мг/кг для группы с минимальной дозой, 2,5 мг/кг для группы с максимальной дозой ФС. Дозы препарата пересчитывались по протоколу межвидового переноса доз. Место инъекции двукратно обрабатывалось раствором антисептика. Препарат вводился струйно медленно в хвостовую вену с использованием стерильного инсулинового шприца (рисунок 4).



Рисунок 4 – Введение фотосенсибилизатора Хлорин Е6 в хвостовую вену крысы

Перед процедурой ФДТ был выполнен расчет локальной дозы облучения для каждого животного в зависимости от объема опухолевого узла. Облучение

проводили в период максимального индекса контрастности опухоль/здоровая ткань – через 3 часа после введения ФС. Общая и местная анестезия не были предусмотрены. Животное фиксировали в устройстве на подогреваемой поверхности (солевая грелка). Для лазерного облучения использовали терапевтический полупроводниковый лазер «Лактус» на лазерном аппарате ЛАХТА-МИЛОН с длиной волны 662 нм с плотностью энергии лазерного облучения 150 Дж/см², плотностью мощности 0,21 Вт/см² (примерное время облучения 2-5 мин (рисунок 5).



Рисунок 5 – Лазерный аппарат ЛАХТА-МИЛОН

После облучения крыс помещали в клетку для дальнейшего наблюдения. В течение первых суток животных содержали в темноте, далее предоставляли стандартный световой режим. На 3-е, 5-е, 7-е сутки после процедуры всех животных взвешивали, измеряли размеры опухолевых узлов.

На 1-е и 3-е сутки послеоперационного периода было выведено по 3 животных из каждой группы, на 7-е сутки выведено по 2 животного из каждой группы. Оставшиеся животные умирали естественной смертью. 2 крысам из группы с минимальной дозой ФС была выполнена процедура эвтаназии на 21-е сутки послеоперационного периода. Каждая крыса подвергалась процедуре эвтаназии без присутствия других животных. Эвтаназия осуществлялась после

премедикации крыс. Животное помещалось в камеру с подачей 70 % двуокиси углерода (CO₂) со скоростью не более 20 % в минуту.

2.1.4 Методики оценки клинической эффективности и безопасности

2.1.4.1 Методика оценки флуоресценции опухолевого узла

Перед процедурой измерения показателей флуоресценции шерстный покров животного депилировали. Оценку флуоресценции опухоли выполняли при помощи флуовизора «Актус» с диапазоном длин волн оптического излучения, регистрируемых прибором от 700 до (800±3) нм через 30 мин после введения ФС (рисунок 6). Принцип работы прибора основан на способности фотосенсибилизирующего препарата накапливаться в пораженных участках тканей. Освещение ткани приводит к появлению флуоресценции препарата, пространственное распределение интенсивности которой позволяет судить о форме и размерах опухоли. Прибор производит визуализацию и анализ пространственного распределения флуоресценции ФС в реальном времени. Время оценки распределения ФС составляет 3-5 мин, данные регистрируются на мониторе.

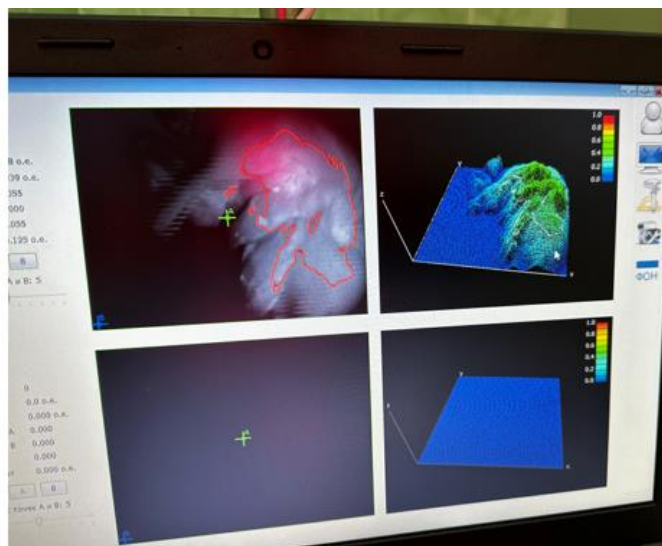
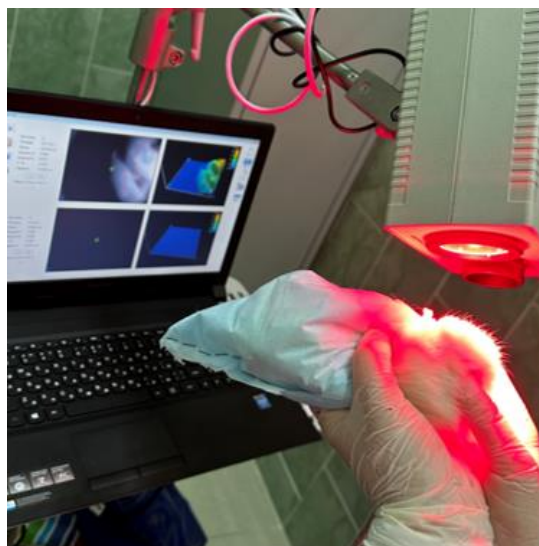


Рисунок 6 – Оценка флуоресценции опухолевого узла

2.1.4.2 Методика забора и гистологической оценки опухолевых узлов

Опухолевые узлы выделяли целиком посмертно сразу после эвтаназии животного. Опухоль нарезалась в виде пластинок, ориентированных вдоль длинной оси, фиксировалась в течение 48 ч в кислой жидкости Буэна, обезвоживалась и заливалась в раствор «Гистомикс». Общую гистологию опухоли изучали на срезах толщиной 5 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином. Сохранную опухолевую ткань оценивали на увеличении $\times 40$ и разделяли на следующие группы: 1) целое поле зрения окуляра микроскопа; 2) половина поля зрения окуляра микроскопа; 3) узкий ободок; 4) минимальная выраженность в виде мелких фрагментов ткани опухоли.

Перитуморальная область включала периферический край опухолей и окружающую их соединительную ткань. Также оценивали состояние «переходной» зоны опухоли, между некротизированным центром опухоли и сохранившихся по краю, вдоль фасции, пластов опухолевой ткани, где отмечали наличие двух типов реакции ткани на экзогенные воздействия: 1) сохранные островки опухолевой ткани вокруг тонкостенных новообразованных сосудов; 2) опухолевые клетки в состоянии некробиоза, некроза.

2.1.4.3 Методики оценки клинической эффективности и безопасности

Клиническая эффективность определенных доз ФС оценивалась по макроскопическим параметрам опухолевого узла, инструментальной оценке (показатели флуоресценции опухоли) распределения и накопления фотосенсибилизатора в опухолевом узле, патоморфологическим характеристикам аутопсийного материала, оценке общей выживаемости крыс. К макроскопическим параметрам опухолевого узла относится коэффициент роста/регрессии опухоли. Инструментальная оценка выполнялась по средствам изменения показателей накопления ФС в опухоли при помощи флуовизора. К оцениваемым в эксперименте патоморфологическим характеристикам опухоли относится степень лечебного патоморфоза опухоли по шкале TRG, объем некроза в опухолевом узле.

Коэффициент роста/регрессии опухоли вычислялся на 3-е и 5-е сутки после процедуры фотодинамической терапии по формуле:

$$(V_i - V_0) / V_0, \quad (1)$$

где V_0 – объем опухоли в день экспериментального воздействия; V_i – объем опухоли на i -е сутки.

Инструментальная оценка эффективности лечения выполнялась с использованием флуовизора по методике, описанной выше. Оцениваемые параметры: площадь интенсивности флуоресценции, площадь отраженного от тканей лазерного излучения и их отношение (с целью оценки уровня флуоресценции, что позволяет определить среднее значение накопления препарата в тканях), амплитуда интенсивности флуоресценции, индекс контрастности. Анализ полученных спектров проводили по форме, величине и амплитуде сигнала. Индекс контрастности опухоль/здоровая ткань вычисляли по отношению величин накопления ФС в опухоли и здоровой ткани.

Степень лечебного патоморфоза по шкале TRG определялась как:

I степень регрессии опухоли (полная регрессия) (TRG I) – отсутствие опухолевых клеток, наличие очага фиброза на месте опухоли;

II степень регрессии опухоли (TRG 2) – сохранение немногочисленных опухолевых клеток на фоне фиброзных изменений;

III степень регрессии опухоли (TRG 3) – большое количество сохраненных опухолевых клеток на фоне преобладания фиброза;

IV степень регрессии опухоли (TRG 4) – опухолевые элементы преобладают над фиброзными изменениями;

V степень регрессии опухоли (TRG 5) – отсутствие признаков регрессии опухоли, отсутствие фиброза.

Объем опухолевого узла (V) в динамике измерялся при помощи штангенциркуля и вычислялся по формуле:

$$V = \frac{1}{6} \pi d_1 d_2 d_3, \quad (2)$$

где d 1,2,3 – три взаимно перпендикулярных диаметра опухоли (в мм); $\pi/6 = 0,52$ – постоянная величина.

Коэффициент роста/регрессии опухоли (K) рассчитывался по формуле:

$$K = \frac{V_t - V_0}{V_0}, \quad (3)$$

где V_0 – исходный объем опухоли (до введения ФС); V_t – объем опухоли на определенный срок наблюдения.

Объем некроза опухоли – отношение площадей зоны некроза в опухолевой ткани к общей площади среза опухолевого узла:

0 баллов – менее 10 % некротической ткани, некроза в опухолевом узле нет;

1 балл – от 10 до 50 % некротической ткани в опухолевом узле;

2 балла – более 50 % некротической ткани в опухолевом узле.

Показатели интенсивности флуоресценции и индекса контрастности фиксировались на мониторе флуовизора при выполнении фотодиагностики опухолевого узла.

Общая выживаемость – время от сеанса ФДТ до смерти или выведения животного из эксперимента.

Оценка безопасности применения определенной дозы ФС в экспериментальном исследовании оценивалась по патоморфологическим характеристикам органов-мишеней. В эксперименте оценивалась гепатотоксичность, кардиотоксичность, пневмотоксичность.

Шкала оценки поражения печени:

0 баллов – гистоархитектоника печени сохранена, портальные тракты не расширены, дистрофических изменения гепатоцитов нет, некрозов нет;

1 балл – имеется частичная дискомплексация балок, незначительное расширение портальных трактов, незначительные дистрофические изменения гепатоцитов;

2 балла – выраженная дискомплексация балок, выраженное расширение портальных трактов, выраженные дистрофические изменения гепатоцитов, некрозы.

Шкала оценки поражения миокарда:

0 баллов – гистоархитектоника миокарда сохранена, отсутствие гипертрофии кардиомиоцитов, некроза и фиброза нет;

1 балл – фрагментация волокон с сохраненной поперечной исчерченностью кардиомиоцитов, гипертрофия кардиомиоцитов, некроза и фиброза нет;

2 балла – имеются некротические или фиброзные изменения миокарда.

Шкала оценки поражения легких:

0 баллов – гистоархитектоника легочной ткани сохранена, признаков интерстициальной пневмонии нет;

1 балл – незначительные нарушения гистоархитектоники легочной ткани, очаговое увеличение воспалительного компонента по типу интерстициальной пневмонии;

2 балла – выраженные изменения гистоархитектоники легочной ткани, выраженные воспалительные изменения.

**2.2 Пилотное исследование по оценке эффективности
и безопасности применения различных терапевтических доз Хлорин Е6
при эндоскопической фотодинамической терапии зоны
опухолевого стеноза желудка у больных раком желудка**

2.2.1 Дизайн пилотного исследования

Настоящее пилотное одноцентровое рандомизированное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности терапевтических доз ФС Хлорин Е6 проведено в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины, Онкологическом отделении № 1, Онкологическом отделении № 9 (химиотерапии) с 2020-2021 гг.

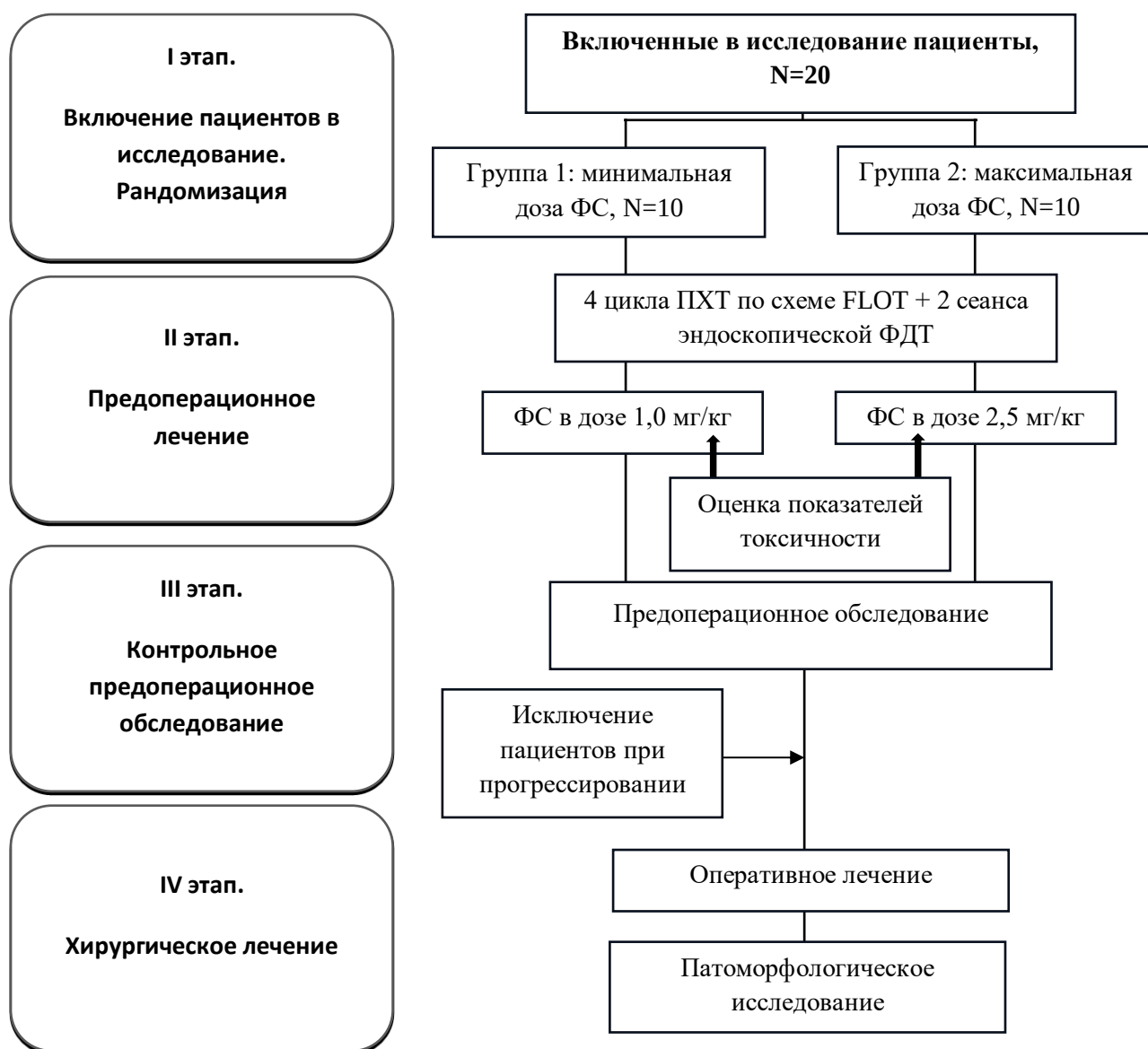


Рисунок 7 – Дизайн пилотного исследования по оценке эффективности и безопасности применения различных терапевтических доз Хлорин Е6 при эндоскопической фотодинамической терапии зоны опухолевого стеноза желудка

Исследование включало в себя следующие этапы.

I этап. Включение пациентов в исследование. Рандомизация.

II этап. Предоперационное лечение. Всем пациентам проводилось комбинированное предоперационное лечение, включающее в себя 4 цикла ПХТ по схеме FLOT и два сеанса эндоскопической ФДТ зоны опухолевого стеноза.

Пациентам 1-й группы ФС Хлорин Е6 вводился в дозе 1 мг/кг массы тела пациента, пациентам 2-й группы фотосенсибилизатор вводился в дозе 2,5 мг/кг массы тела пациента.

III этап. Контрольное предоперационное обследование. Исключение пациентов из исследования при выявлении прогрессирования заболевания.

IV этап. Хирургическое лечение.

Дизайн исследования показан на рисунке 7.

2.2.2 Критерии включения/исключения

В настоящее исследование включено 10 пациентов старше 18 лет ECOG статус 0-2 с гистологически верифицированным потенциально-операбельным РЖ $cT \geq 2M0$, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом. Диагноз местно-распространенного РЖ устанавливался до этапа включения в исследование по данным ВЭГДС с биопсией и последующим гистологическим исследованием, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) живота с контрастным усилением, грудной клетки и таза, ультразвукового исследования (УЗИ) надключичных лимфатических узлов, цитологического исследования смывов с брюшины в рамках диагностической лапароскопии. Субкомпенсированный опухолевый стеноз желудка диагностировался по клиническим данным (жалобы, объективный статус), описанию ВЭГДС и результатам рентгеноскопического исследования желудка с суспензией сульфата бария, при задержке эвакуации более чем 12 и менее чем 24 ч.

Критерии не включения: первично-множественный синхронный или метастатический рак, наличие абсолютных противопоказаний к проведению противоопухолевого лекарственного или оперативного лечения, опухолевое кровотечение в анамнезе.

Критерии исключения: прогрессирование онкологического заболевания на этапе предоперационного лечения или выявленное интраоперационно.

2.2.3 Методика проведения сеанса эндоскопической фотодинамической терапии

Всем включенным в исследование пациентам перед первым и третьим циклами лекарственной терапии за 3 дня до предполагаемого введения цитостатиков выполнялся сеанс эндоскопической ФДТ опухоли желудка. В качестве ФС применялся отечественный препарат Хлорин Е6, который согласно официальной инструкции может использоваться в онкологической практике в дозе 1-2,5 мг/кг массы тела пациента. Доза препарата рассчитывалась с учетом веса пациента, который измерялся утром в день процедуры. Пациентам 1 группы препарат вводился в дозе 1 мг/кг веса, пациентам второй группы в дозе 2,5 мг/кг веса. Перед введением Хлорин Е6 разводился в 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Препарат вводился внутривенно в периферическую вену или в порт-систему с применением иглы Губера капельно в темном помещении в течение 30 мин. Премедикация не предусмотрена. Через 3 ч после введения препарата проводился сеанс локального облучения опухоли с помощью кварцевого световода «СИЛМА-01» диффузионного типа диаметром 1,6 мм, фирмы «Полироник» и аппарата «ЛАХТА-МИЛОН» (Россия) в условиях эндоскопической операционной под внутривенной анестезией с сохранением спонтанного дыхания. Для визуализации во время процедуры использовался аппарат Olympus GIF-Q180, процессор Olympus EVIS EXERA II (Япония). Длина волны лазерного облучения составляла 662 нм ± 1 % в импульсном режиме (900 mW), длительность импульса 150 мс с интервалом 90 мс в дозе 400 Дж/см² (рисунок 8). Объем опухоли рассчитывался на основании МСКТ, выполненной до начала лечения. С целью профилактики фоточувствительности по рекомендациям Memorial Sloan Kettering cancer Center (Мемориальный онкологический центр имени Слоуна-Кеттеринга, 2023) пациентам было рекомендовано в течении недели избегать воздействия прямых солнечных лучей, ношение солнцезащитных очков, в том числе в пасмурные дни.

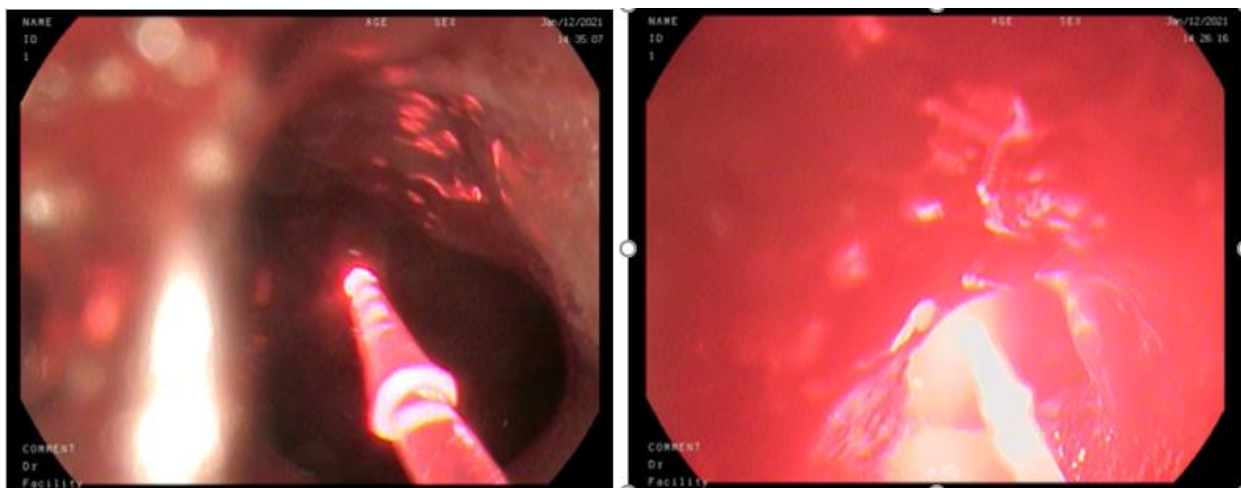


Рисунок 8 – Сеанс эндоскопической фотодинамической терапии
зоны опухолевого стеноза желудка

2.2.4 Методика комплексного лечения пациентов

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 на две группы: группа с минимальной и максимальной терапевтической дозой ФС. Рандомизация осуществлялась непосредственно на клинической базе методом запечатанных конвертов. Ослепление пациентов и исследователей не предусмотрено.

До начала лечения всем пациентам выполнялась оценка нутритивного статуса по шкале Европейской Ассоциации Клинического Питания Nutrition Risk Screening (NRS) 2002 (шкала скрининга нутритивного риска).

Пациентам обеих групп, согласно клиническим рекомендациям АОР «Рак желудка 2020 г.», проведено 4 цикла ПХТ по схеме FLOT (Фторурацил 2600 мг/м² (по 1300 мг/м² в сутки) 48-часовая инфузия в 1-2-й дни + оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день + кальция фолинат 200 мг/м² в 1-й день + доцетаксел 50 мг/м² в 1-й день; цикл 14 дней). Сеансы эндоскопической ФДТ зоны опухолевого стеноза желудка проводились по описанной выше методике.

Перед каждым циклом ПХТ или сеансом эндоскопической ФДТ пациентам выполнялся ряд лабораторных исследований: клинический, биохимический анализ крови (печеночные ферменты, билирубин и его фракции, общий белок, альбумин,

калий, натрий, креатинин, мочеви́на, скорость клубочковой фильтрации, хлор, амилаза, глюкоза), коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, протромбиновый индекс, фибриноген) и электрокардиограмма (аппарат Fukuda Cardiomax FX-3010). Электрокардиограмма расшифровывалась врачами отделения функциональной диагностики. Лабораторная диагностика выполнялась на анализаторах «AVL 9130» (Австрия), «CLIMA MC-15» (Испания), «BTS 305» (Испания). Все пациенты перед началом лечения были проконсультированы терапевтом и другими специалистами при наличии показаний на предмет наличия противопоказаний к лечению.

На протяжении всего лечения пациенты обеих групп получали терапию препаратами группы блокаторов протоновой помпы, обволакивающими и прокинетическими препаратами. Медикаментозная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений и сопроводительная терапия проводилась согласно Национальным клиническим рекомендациям онкологов России, «Рак желудка 2020 г.» и рекомендациям Российского общества клинической онкологии РФ (RUSSCO 2020 г., 2021г.).

После каждого цикла эндоскопической ФДТ и лекарственного лечения оценивались параметры токсичности вводимых препаратов по критериям Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 посредством сбора жалоб, физикального осмотра, оценки лабораторных показателей (клинический и биохимический анализы крови). Дополнительные исследования и консультации соответствующих специалистов выполнялись по показаниям. При наличии соответствующих показаний дозы химиотерапевтических препаратов редуцировались согласно протоколу National Cancer Control Programm «GASTROINTESTINAL SACT REGIMENS» (Национальная программа борьбы с раком «Режимы лечения опухолей желудочно-кишечного тракта, 2020 г.).

После завершения предоперационного этапа лечения пациентам обеих групп выполнялись контрольные обследования: ВЭГДС, МСКТ груди, живота и таза с внутривенным контрастным усилением, онкомаркеры (CA19—9, CA 72—4, РЭА, СА 125) с целью оценки противоопухолевого эффекта и формирования показаний

к хирургическому этапу лечения. Рентгеноскопическое исследование желудка с пероральным введением сульфата бария так же выполнялось всем пациентам с целью оценки эвакуаторной функции желудка в динамике после лечения. Пациенты, у которых по результатам контрольных обследований было выявлено прогрессирование заболевания, из исследования исключались. Этим пациентам проводилась дальнейшая системная терапии в соответствии с клиническими рекомендациями АОР «Рак желудка 2020 г.».

Всем пациентам перед хирургическим лечением проводили оценку функционального статуса, которая включала в себя эхокардиографию, УЗИ вен нижних конечностей, консультация терапевта, анестезиолога. При наличии сопутствующей патологии пациентам по показаниям выполнялись дополнительные лабораторные и инструментальные исследования, а также консультации соответствующих специалистов. Объем оперативного лечения определялся на мультидисциплинарном консилиуме в составе хирурга, химиотерапевта, радиолога и других специалистов по необходимости. Хирургическое лечение выполнялось через 4-6 недель после завершения предоперационного системного лечения. Всем пациентам проводилась предоперационная подготовка в соответствии с рекомендациями Enhanced recovery after surgery (ERAS) (Ускоренное восстановление после операции 2020 г., 2022 г.).

Оперативное лечение выполнялось одной бригадой хирургов в объеме, соответствующему расположению и гистологическому типу опухоли с лифодиссекцией в объеме Д2, лапароскопическим или лапаротомным доступом. В раннем послеоперационном периоде всем пациентам выполнялись осмотры, контрольные обследования (клинический, биохимический анализы крови, общий анализ мочи, скрининг коагуляционного гемостаза, УЗИ органов брюшной полости) с целью выявления послеоперационных осложнений. Всем пациентам проводилась профилактика венозных тромбоэмболических осложнений, противоболевая, инфузионная терапия, антибиотикопрофилактика согласно клиническим рекомендациям Российского общества клинической онкологии Российской Федерации (RUSSCO 2022 г., 2023 г., 2024 г.). Ведение пациентов в

послеоперационном периоде осуществлялось в соответствии с рекомендациями ERAS (Ускоренное восстановление после операции 2020 г., 2022 г.): пациенты активизировались на 1 сутки послеоперационного периода, ежедневно посещали занятия с инструктором по лечебной физической культуре. Пациенты получали жидкое и полужидкое питание на 1 сутки послеоперационного периода, твердая пища разрешалась к употреблению с третьих суток при отсутствии клинической картины послеоперационного пареза культи желудка при субтотальных резекциях желудка.

Операционный материал в день операции фиксировался в растворе формальдегида 10 % с маркировкой всех удаленных групп лимфатических узлов. Патоморфологическое исследование операционного материала осуществлялось сотрудниками патологоанатомического отделения ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России.

При морфологическом исследовании препарата оценивались следующие критерии: расстояние до проксимального и дистального краев резекции, размеры и гистологический тип опухоли, степень злокачественности, pT, pN (с указанием общего числа исследованных и пораженных лимфатических узлов), наличие в парагастральной клетчатке изолированных опухолевых депозитов без предсуществующих структур лимфатического узла, сосудистых структур (иначе оценивалась как сосудистая инвазия) или нервов (иначе оценивалась как периневральная инвазия), наличие поражения проксимального и дистального краев резекции, оценка наличия структур опухоли в кольцах резекции (при наличии), наличие интрамуральной и экстрамуральной сосудистой инвазии, наличие периневральной инвазии, характера роста опухоли (инфильтративный, экспансивный), степень регрессии опухоли по шкале TRG.

2.2.5 Методы оценки эффективности и безопасности различных терапевтических доз фотосенсибилизатора Хлорин Е6

К методам оценки эффективности применения максимальной и минимальной дозы ФС Хлорин Е6 относились:

1. Разница времени эвакуации суспензии сульфата бария из желудка в тонкую кишку до начала лечения и перед хирургическим этапом.
2. Степень регрессии опухоли по шкале TRG.
3. Наличие нутритивной недостаточности по данным опросника Европейской Ассоциации Клинического Питания NRS 2002.
4. Процент больных, завершивших предоперационный этап лечения.
5. Ответ опухоли на лечение по критериям Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) 1.1.

К методам оценки безопасности применения максимальной и минимальной дозы фотосенсибилизатора Хлорин Е6 относились:

1. Наличие симптомов системной фототоксичности.
2. Наличие офтальмологических побочных эффектов.
3. Наличие и степень выраженности болевого синдрома в первые сутки после процедуры фотодинамической терапии.

Показатель разницы времени эвакуации суспензии сульфата бария из желудка в тонкую кишку рассчитывался путем вычитания контрольного показателя времени (ч.) после лечения от исходного показателя (по данным исходного рентгеноскопического исследования до включения в исследование). Рентгеноскопия желудка выполнялась натощак с пероральным введением препарата Бария сульфат в виде водной суспензии, приготовленной непосредственно перед исследованием. Для приготовления суспензии препарат смешивался с теплой кипяченой водой в соотношении от 3:1 и тщательно перемешивался в течение 4-5 минут, суммарный объем суспензии составлял 300 мл. Снимки выполнялись каждые 4 часа в течение суток на аппарате Philips Combi Diagnost R90. Исследование прекращалось, если на очередном снимке контрастное вещество не определялось в полости желудка.

Степень регрессии опухоли по шкале TRG описывалась врачами патоморфологами патологоанатомического отделения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по результатам микроскопической оценки стекол операционного материала. Стекла и блоки подготавливались по стандартной методике, окрашивались красителем гематоксилин-эозин. Критерии степени оценки регрессии опухоли в ответ на лечение по шкале TRG описаны выше.

Скрининг нутритивного статуса выполнялся с использованием опросника Европейской Ассоциации Клинического Питания NRS 2002. Скрининг проводится в 2 этапа, данные регистрировались исследователем: если по результатам первичного скрининга у пациента выявлено нарушение питания, проводился финальный скрининг, на основании которого у пациента определялась степень риска питательной недостаточности: 3 и более баллов – высокий риск питательной недостаточности, требующий разработки программы нутритивной поддержки, менее 3 баллов – повторный скрининг каждую неделю (таблица 1).

Таблица 1 – Опросник Европейской Ассоциации Клинического Питания NRS 2002 г.

Блок I. Первичный скрининг			
Первичный скрининг		Да	Нет
1	Индекс массы тела (BMI) <20,5?		
2	Была ли у пациента потеря веса за последние 3 месяца?		
3	Снизил ли пациент потребление пищи на прошлой неделе?		
4	Страдает ли пациент серьезным заболеванием (например, проходит интенсивную терапию или противоопухолевое лечение)?		

Окончание таблицы 1

Заключение: Ответ «Нет» на все вопросы – повторный скрининг проводится через неделю. При наличии ответа «Да» на любой вопрос продолжается скрининг по следующему блоку.			
Блок II. Финальный скрининг			
Нарушение питательного статуса		Тяжесть заболевания	
Нет нарушений – 0 баллов	Нормальный питательный статус	Нет нарушений – 0 баллов	Нормальная потребность в нутриентах
1 балл – легкое	Потеря массы более 5 % за последние 3 мес. или потребление пищи в объеме 50-75 % от обычной нормы в предшествующую неделю	1 балл – легкое	Онкологическое заболевание, перелом шейки бедра, цирроз печени, ХОБЛ, хронический гемодиализ, диабет
2 балла – умеренное	Потеря массы более 5 % за последние 2 мес. или ИМТ 18,5-20,5 + ухудшение общего состояния или потребление пищи в объеме 25-60 % от обычной нормы в предшествующую неделю	2 балла – умеренное	Инсульт, тяжелая пневмония, радикальная абдоминальная хирургия, гемобластоз
3 балла – тяжелое	Потеря массы тела более 5 % за 1 мес. или ИМТ 18,5 + ухудшение общего состояния или потребление пищи 0–25 % от обычной нормы за предшествующую неделю	3 балла – тяжелое	Черепно-мозговая травма, трансплантация костного мозга, интенсивная терапия (оценка по шкале APACHE-II >10)
Примечание – возраст пациента 70 и более лет – прибавить 1 балл к общей сумме.			

Если сумма баллов по шкале NRS 2002 составляла 3 и более, то проводилась оценка критериев питательной недостаточности с использованием ряда лабораторных и клинических показателей: общий белок, альбумин сыворотки крови, лимфоциты периферической крови, индекс массы тела (ИМТ). Степень питательной недостаточности диагностировалась при наличии одного и более критериев, представленных в таблице 2.

Таблица 2 – Степени и критерии питательной недостаточности

Степень питательной недостаточности	Легкая	Средняя	Тяжелая
Альбумин, г/л	35-30	29-25	Менее 25
Общий белок, г/л	60-55	54-50	Менее 50
Лимфоциты, клеток в мл ³	1800-1500	1499-800	Менее 800
Дефицит массы, % от идеальной массы тела	10-20 %	21-30 %	Более 30 %
Индекс массы тела, кг/м ²	19-17,5	17,5-15,5	Менее 15,5

По результатам скрининга выставлялись показания к дополнительному пероральному или парентеральному питанию. При отсутствии выявления нарушения питания по первичному скринингу – опрос повторялся в первые сутки каждой госпитализации. На протяжении всего лечения пациенты обеих групп получали нутритивную поддержку согласно рекомендациям Европейского общества по клиническому питанию и метаболизму (ESPEN). С целью лечебного дополнительного питания использовались смеси Resource Optimum, Resource Protein, Resource Diabet Plus, Nutridrink Nutrison Advanced, Nutrien Energy, Nutrien standart. При наличии показаний к дополнительному введению питательных смесей парентерально использовался препарат Kabiven central. Доза питания рассчитывалась индивидуально по показателю массы тела больного и его потребностях в нутриентах.

Финальный скрининг проводился перед хирургическим лечением с целью анализа нутритивного статуса пациентов в динамике, как метода оценки эффективности реканализации желудка.

МСКТ живота выполнялась на аппарате GE Optima 660 (США) с внутривенным введением препарата Йогексол в дозе 300 мг йода/мл – 100 мл. Исследование проводилось натощак, дополнительно выполнялась гастропневмография: после окончания портальной фазы сканирования пациент принимает перорально газообразующую смесь в составе Acidum Citricum – $1\pm0,5$ г, растворенной в 5 ± 1 мл воды, и Natrii Bicarbonati – $2\pm0,5$ г, запивая небольшим количеством воды в объеме не более 30 мл, затем снова выполняется сканограмма с прежними параметрами и проводится ранняя отсроченная фаза. Полученные изображения обрабатывались на рабочей станции Advantage Workstation VS5 с применением специального программного пакета CT Perfusion 4D Multi-Organ. Полученные данные сравнивались с исходными.

Для оценки ответа опухоли на лечение методом МСКТ использовалась шкала RECIST 1.1. Критерии оценки:

1. Полный ответ – исчезновение всех целевых и нецелевых очагов, любые патологические лимфатические узлы должны иметь редукцию по короткой оси до <10 мм.
2. Частичный ответ – уменьшение суммы наибольших диаметров целевых поражений не менее чем на 30 % по сравнению с исходной суммой наибольших диаметров.
3. Прогрессирование – увеличение суммы наибольших диаметров целевых очагов на 20 % и более, при этом помимо относительного увеличения на 20 %, сумма также должна демонстрировать абсолютное увеличение не менее чем на 5 мм. Появление одного или нескольких новых поражений всегда считают прогрессированием, однозначное прогрессирование нецелевых поражений также считают прогрессированием.
4. Стабилизация – недостаточно данных ни за частичный ответ, ни за прогрессирование заболевания.

В рамках оценки безопасности введения максимальной и минимальной терапевтической дозы ФС Хлорин Е6 в течение недели после процедуры ФДТ оценивались показатели наличия симптомов системной фоточувствительности, а именно развитие гиперемии и отека открытых поверхностей тела без пигментации, офтальмологических побочных эффектов: снижение остроты зрения, дефекты поля зрения, слезотечение, субретинальное кровоизлияние, кровоизлияние в стекловидное тело. Данные показатели оценивались путем сбора жалоб и осмотра пациента лечащим врачом. Консультация врачом офтальмологом и дерматологом проводилась по показаниям. Так же оценивалась степень выраженности болевого синдрома в эпигастральной области в течение первых суток после процедуры фотодинамической терапии по данным визуальной аналоговой шкалы боли.

2.2.6 Общая характеристика пациентов пилотного исследования

В пилотное исследование включено 20 пациентов с гистологически верифицированной местно-распространенной аденокарциномой желудка, осложненной субкомпенсированным опухолевым стенозом. Проанализированы данные по всем пациентам, включенным в исследование (Intention to treat). Группы сопоставимы между собой по показателям пола, возраста, общесоматического статуса, сТ-, сN-критериям, стадии заболевания, патоморфологической характеристике опухоли. Исходные данные по пациентам представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Исходные данные по пациентам обеих групп пилотного исследования по оценке эффективности и безопасности применения различных терапевтических доз Хлорин Е6 при эндоскопической фотодинамической терапии зоны опухолевого стеноза желудка. Значения приведены в виде количества случаев и их процентного соотношения.

Характеристика пациентов		Группа 1 (минимальная доза ФС) (n=10)	Группа 2 (максимальная доза ФС) (n=10)	p-value
Пол	Мужской, N=7	3 (30 %)	4 (40 %)	1
	Женский, N=13	7 (70 %)	6 (60 %)	
Возраст, лет	18-80, N=20	10 (100 %)	10 (100 %)	1
	более 80, N=0	–	–	
ECOG – статус	0, N=4	2 (20 %)	2 (20 %)	0,815
	1, N=13	6 (60 %)	7 (70 %)	
	2, N=3	2 (20 %)	1 (10 %)	
сТ	2, N=4	2 (20 %)	2 (20 %)	0,881
	3, N=9	5 (50 %)	4 (40 %)	
	4a, N=7	3 (30 %)	4 (40 %)	
сN	0, N=3	1 (10 %)	2 (20 %)	0,807
	1, N=7	3 (30 %)	4 (40 %)	
	2, N=8	5 (50 %)	3 (30 %)	
	3, N=2	1 (10 %)	1 (10 %)	
Стадия	IIa, N=5	2 (20 %)	3 (30 %)	0,672
	IIb, N=4	3 (30 %)	1 (10 %)	
	III, N=11	5 (50 %)	6 (60 %)	
Патоморфология	LG, N=8	3 (30 %)	5 (50 %)	0,558
	HG, N=6	3 (30 %)	3 (30 %)	
	ПКР, N=6	4 (40 %)	2 (20 %)	

Окончание таблицы 3

ypT	2, N=3	—	3 (33,3 %)	0,117
	3, N=14	8 (88,9 %)	6 (66,7 %)	
	4a, N=1	1 (11,1 %)	—	
ypN	0, N=4	3 (33,3 %)	1 (11,1 %)	0,644
	1, N=6	3 (33,3 %)	3 (33,3 %)	
	2, N=6	2 (22,2 %)	4 (44,4 %)	
	3, N=2	1 (11,1 %)	1 (11,1 %)	
П/о стадирован ие	Ib, N=0	—	—	0,672
	IIa, N=4	3 (33,3 %)	1 (11,1 %)	
	IIb, N=8	3 (33,3 %)	5 (55,6 %)	
	IIIa, N=5	2 (22,2 %)	3 (33,3 %)	
	IIIb, N=1	1 (11,1 %)	-	
	IIIc, N=0	—	—	

Медиана времени эвакуации (ч.) суспензии бария сульфата до лечения в группе с минимальной дозой фотосенсибилизатора составила 18 IQR [16;20], с максимальной дозировкой 18 IQR [16;18]. Не выявлено статистически значимой разницы по показателю эвакуации суспензии бариевой взвеси из желудка между группами до лечения, U Манна-Уитни =721,5, p=0,473.

При проведении скрининга по шкале NRS 2002 показатель недостаточности питания в баллах составил 4 IQR [3;4] в обеих группах до лечения. До лечения у всех включенных в исследования пациентов была диагностирована недостаточность питания (3 и более баллов по результатам анкетирования).

2.3 Проспективно-ретроспективное одноцентровое сравнительное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности комбинированного подхода к неoadьюватному лечению рака желудка, осложненного субкомпенсированным опухолевым стенозом

2.3.1 Дизайн клинического исследования

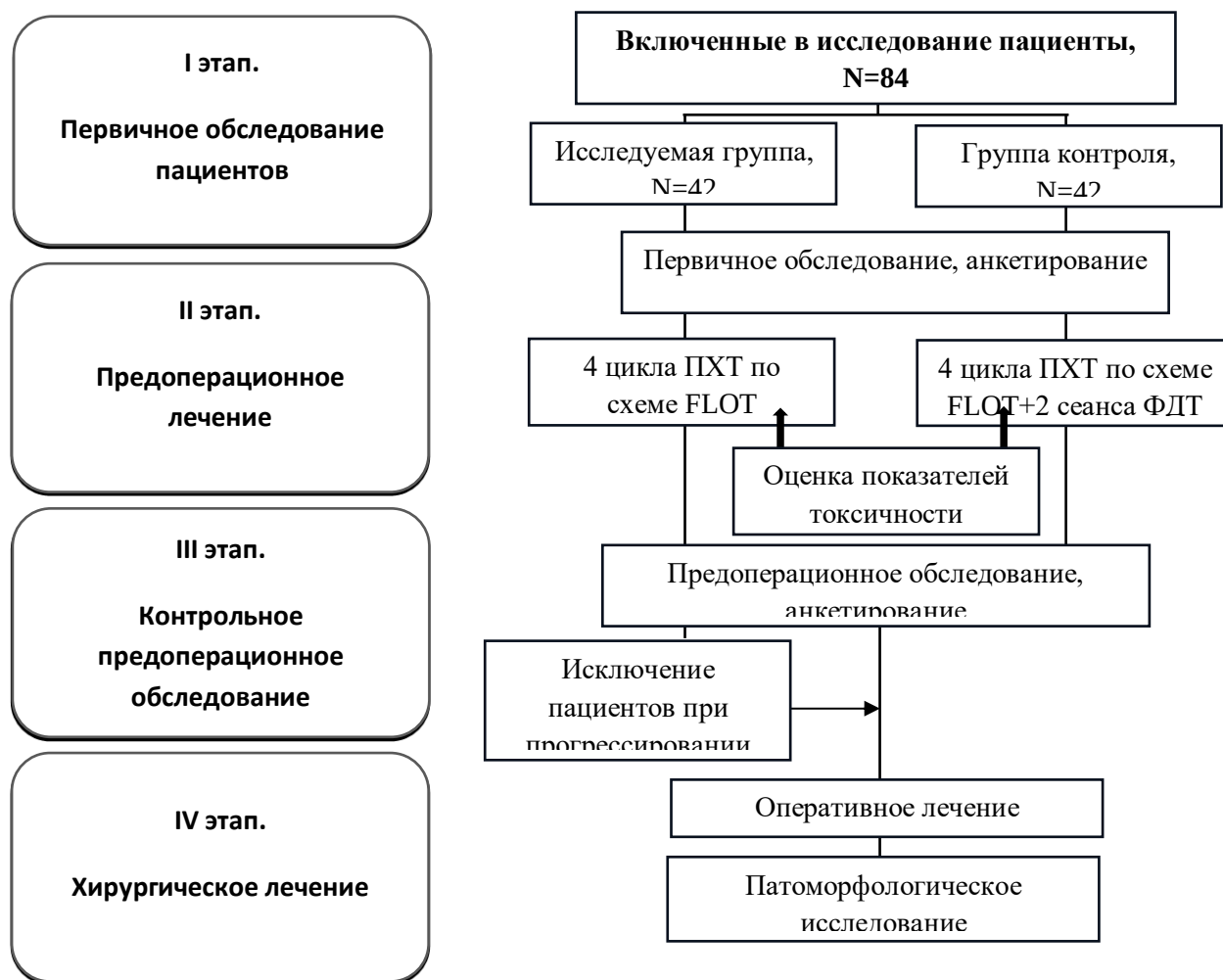


Рисунок 9 – Дизайн проспективно-ретроспективного одноцентрового сравнительного клинического исследования по оценке эффективности и безопасности комбинированного подхода к неoadьюватному лечению рака желудка, осложненного субкомпенсированным опухолевым стенозом

Настоящее проспективно-ретроспективное одноцентровое сравнительное клиническое исследование проведено в Федеральном государственном бюджетном

образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины, Онкологическом отделении № 1, Онкологическом отделении № 9 (химиотерапии) с 2020-2025гг.

Исследование включало в себя следующие этапы.

I этап. Первичное обследование.

II этап. Предоперационное лечение. Пациенты исследуемой группы получали предоперационное лечение в объеме 4-х циклов ПХТ по схеме FLOT и двух сеансов эндоскопической ФДТ опухоли желудка. Пациенты группы контроля получали только системное лечение по той же схеме.

III этап. Контрольное предоперационное обследование.

IV этап. Хирургическое лечение.

Дизайн исследования показан на рисунке 9.

Расчет объема выборки проводился для первичной конечной точки с учетом данных пилотного исследования. Для доказательства разницы во времени эвакуации суспензии бариевой взвеси из желудка в тонкую кишку =15% при мощности исследования 80% и уровне альфа-ошибки =0.05% в исследование необходимо включить по 41 пациенту в каждую группу.

2.3.2 Критерии включения/невключения

В исследование включено 84 пациента старше 18 лет ECOG статус 0-2 с гистологически верифицированным потенциально-операбельным РЖ $cT \geq 2M0$, осложненным опухолевым стенозом, в соотношении 1:1 в исследуемую и контрольную группы. Диагноз местно-распространенного РЖ устанавливался до этапа включения в исследование по данным ВЭГДС с биопсией и последующим гистологическим исследованием, МСКТ живота с контрастным усилением,

грудной клетки и таза, УЗИ надключичных лимфатических узлов, цитологического исследования смывов с брюшины в рамках диагностической лапароскопии. Опухолевый стеноз желудка диагностировался по клиническим данным (жалобы, объективный статус) и описанию ВЭГДС. Критерии невключения: первично-множественный синхронный или метакронный рак, наличие абсолютных противопоказаний к проведению противоопухолевого лекарственного или оперативного лечения, опухолевое кровотечение в анамнезе, противопоказание к проведению рентгеноконтрастного исследования. Пациенты исследуемой группы включались проспективно. Пациенты из группы контроля включались проспективно и ретроспективно. Ослепление пациентов и исследователей не проводилось.

2.3.3 Обследование пациентов

До начала лечения всем пациентам выполнялась клиничко-anamnestическая оценка опухолевого стеноза по шкале GOOSS (система оценки обструктивных явлений выходного отверстия желудка, 2018), рентгеноскопия желудка с водорастворимым контрастом, скрининг нутритивного статуса по критериям NRS 2002 с расчетом необходимости пероральной и парентеральной нутритивной поддержки, оценка ИМТ, индекса саркопении, перфузионных показателей опухоли (объем кровотока опухоли, скорость прохождения определенного объема крови через заданный объем опухолевой ткани за единицу времени, показатель проницаемости сосудистой стенки в зоне опухоли, среднее время транзита, за которое кровь проходит по сосудистому руслу в области опухоли желудка) по данным МСКТ с внутривенным контрастным усилением. Данные по некоторым пациентам контрольной группы набирались ретроспективно в ходе анализа бумажных и электронных версий историй болезни.

Клиничко-anamnestическая оценка опухолевого стеноза выполнялась по шкале GOOSS (система оценки обструктивных явлений выходного отверстия

желудка, 2018), в которой 0 баллов – пероральное питание невозможно, 1 балл – возможно питание только жидкостями, 2 балла – возможно питание измельченной твердой пищей, а также 3 балла – полноценный рацион.

МСКТ живота выполнялась на аппарате GE Optima 660 (США) с внутривенным введением препарата Йогексол в дозе 300 мг йода/мл – 100 мл. Исследование проводилось натощак, дополнительно выполнялась гастропневмография: после окончания портальной фазы сканирования пациент принимает перорально газообразующую смесь в составе Acidum Citricum – $1\pm 0,5$ г, растворенной в 5 ± 1 мл воды, и Natrii Bicarbonati – $2\pm 0,5$ г, запивая небольшим количеством воды в объеме не более 30 мл, затем снова выполняется сканограмма с прежними параметрами и проводится ранняя отсроченная фаза. Полученные изображения обрабатывались на рабочей станции Advantage Workstation VS5 с применением специального программного пакета CT Perfusion 4D Multi-Organ, 2020г. По изображениям в первой серии сканирования, не содержащим контрастного вещества, программой определялся базовый уровень плотности. Для расчета показателей перфузии в желудке в качестве афферентного сосуда выбиралась брюшная аорта, в просвете которой посредством метки ROI оценивалось изменение плотности контрастного вещества во времени с автоматическим построением графика зависимости «время-плотность». Относительно полученных значений плотности в афферентной артерии и базовой плотности программой строился график зависимости «время\плотность» в зоне интереса, автоматически рассчитывались показатели перфузии с построением цветных параметрических карт. Для количественной оценки кровотока в зоне опухоли желудка рассчитывались следующие показатели перфузии: скорость кровотока (ABF, мл/100 г/мин), объемный кровоток (ABV, мл/100 г), среднее время прохождения контрастного вещества (MTT, с.) и показатель проницаемости стенки капилляров в интерстициальной фазе (PS, мл/100 г/мин).

Рентгеноскопия желудка выполнялась натощак с пероральным введением препарата Бария сульфат в виде водной суспензии, приготовленной

непосредственно перед исследованием. Для приготовления суспензии препарат смешивался с теплой кипяченой водой в соотношении 3:1 и тщательно перемешивался в течение 4-5 минут, суммарный объем суспензии составлял 300 мл. Снимки выполнялись каждые 2 часа в течение суток на аппарате Philips CombiDiagnost R90. Исследование прекращалось, если на очередном снимке контрастное вещество не определялось в полости желудка. Если в течение суток за время проведения исследования большая часть контрастного вещества не эвакуировалось в тонкую кишку – пациенту выставлялся диагноз декомпенсированного опухолевого стеноза, пациент из исследования исключался.

Таблица 4 – Опросник по скринингу наличия саркопении SARC-F

Составляющая	Вопрос	Баллы
Сила	Насколько тяжело для Вас поднять и удерживать порядка 4-5 килограмм?	Совсем не тяжело =0. Немного тяжело =1. Очень тяжело или не могу поднять =2
Помощь при ходьбе	Насколько тяжело для Вас пройти по комнате?	Совсем не тяжело =0. Немного тяжело =1. Очень тяжело, приходится использовать вспомогательные средства или не могу пройти =2
Подъем со стула	Насколько тяжело для Вас подняться со стула или кровати?	Совсем не тяжело =0. Немного тяжело =1. Очень тяжело или не могу встать без посторонней помощи =2
Подъем по лестнице	Насколько тяжело для Вас пройти лестничный пролет в 10 ступеней?	Совсем не тяжело = 0. Немного тяжело =1. Очень тяжело или не могу пройти =2

Окончание таблицы 4

Составляющая	Вопрос	Баллы
Падения	Сколько раз Вы упали за последний год?	Ни разу =0. 1-3 падения =1. 4 и более падений =2
Примечание – 0-3 балла: нет саркопении; >4 баллов: вероятная саркопения.		

Скрининг нутритивного статуса выполнялся с использованием опросника Европейской Ассоциации Клинического Питания NRS 2002. Скрининг проводится по методике, описанной выше.

Индекс саркопении определялся по результатам опросника Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia (SARC-F) (таблица 4). Опрос проводится в один этап, пациенту было предложено самостоятельно заполнить данные в опроснике, баллы суммировались исследователем. При выявлении высокого риска саркопении на протяжении всего лечения пациентам проводились занятия по лечебной физической культуре по программе ERAS (Ускоренное восстановление после операции 2020 г., 2022 г.).

2.3.4 Методика проведения комбинированного лечения

Пациентам обеих групп, согласно клиническими рекомендациями АОР «Рак желудка 2020 г.», проведено 4 цикла ПХТ по схеме FLOT (Фторурацил 2600 мг/м² (по 1300 мг/м² в сутки) 48-часовая инфузия в 1-2-й дни + оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день + кальция фолинат 200 мг/м² в 1-й день + доцетаксел 50 мг/м² в 1-й день; цикл 14 дней).

В исследуемой группе пациентам перед первым и третьим циклами лекарственной терапии за 3 дня до предполагаемого введения цитостатиков выполнялся сеанс эндоскопической ФДТ опухоли желудка. В качестве фотосенсибилизатора применялся отечественный препарат Хлорин Е6, который

вводился внутривенно в периферическую вену или в порт-систему с применением иглы Губера капельно. Доза препарата рассчитывалась с учетом веса пациента, который измерялся утром в день процедуры в дозе 1 мг/кг массы тела больного. Перед введением Хлорин Е6 разводился в 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Препарат вводился в темном помещении в течение 30 ми. Премедикация не предусмотрена. Через 3 ч после введения препарата проводился сеанс локального облучения опухоли с помощью кварцевого световода «СИЛМА-01» диффузионного типа диаметром 1,6 мм, фирмы «Полироник» и аппарата «ЛАХТА-МИЛОН» (Россия) в условиях эндоскопической операционной под внутривенной анестезией с сохранением спонтанного дыхания. Для визуализации во время процедуры использовался аппарат Olympus GIF-Q180, процессор Olympus EVIS EXERA II (Япония). Длина волны лазерного облучения составляла $662\text{ нм} \pm 1\%$ в импульсном режиме (900 mW), длительность импульса 150 мс с интервалом 90 мс в дозе 400 Дж/см^2 . Объем опухоли рассчитывался на основании МСКТ с перфузией, выполненной до начала лечения. С целью профилактики фоточувствительности по рекомендациям Memorial Sloan Kettering cancer Center (Мемориальный онкологический центр имени Слоуна-Кеттеринга, 2023 г.) пациентам было рекомендовано в течении недели избегать воздействия прямых солнечных лучей, ношение солнцезащитных очков, в том числе в пасмурные дни.

Перед каждым циклом ПХТ или сеансом эндоскопической фотодинамической терапии пациентам выполнялся ряд лабораторных исследований: клинический, биохимический анализ крови (печеночные ферменты, билирубин и его фракции, общий белок, альбумин, калий, натрий, креатинин, мочеви́на, скорость клубочковой фильтрации, хлор, амилаза, глюкоза), коагулограмма и электрокардиограмма (аппарат Fukuda Cardiomax FX-3010). Все пациенты перед началом лечения были проконсультированы терапевтом и другими специалистами при наличии показаний. Лабораторная диагностика выполнялась на анализаторах «AVL 9130» (Австрия), «CLIMA MC-15» (Испания), «BTS 305» (Испания).

После каждого цикла эндоскопической ФДТ и лекарственного лечения оценивались параметры токсичности вводимых препаратов по критериям Common

Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 посредством сбора жалоб, физикального осмотра, оценки лабораторных показателей (клинический и биохимический анализы крови), данным электрокардиограммы. При наличии соответствующих показаний дозы химиотерапевтических препаратов редуцировались согласно протоколу National Cancer Control Programm «GASTROINTESTINAL SACT REGIMENS» (Национальная программа борьбы с раком «Режимы лечения опухолей желудочно-кишечного тракта», 2020 г.).

После завершения предоперационного этапа лечения пациентам обеих групп выполнялись контрольные обследования: ВЭГДС, рентгеноскопия желудка с водорастворимым контрастом, МСКТ груди, живота и таза с внутривенным контрастным усилением и оценкой перфузионных показателей желудка, онкомаркеры (CA19–9, CA 72–4, РЭА, СА–125) с целью оценки противоопухолевого эффекта и формирования показаний к хирургическому этапу лечения. Пациенты, у которых по результатам контрольных обследований было выявлено прогрессирование заболевания, из исследования исключались. Этим пациентам проводилась дальнейшая системная терапии в соответствии с клиническими рекомендациями. Перед хирургическим этапом повторно определялся нутритивный статус по критериям NRS 2002, индекс массы тела, индекс саркопении, степень выраженности симптомов обструкции по шкале GOOSS (Система оценки обструктивных явлений выходного отверстия желудка, 2018 г.).

Всем пациентам перед хирургическим лечением проводили оценку функционального статуса, которая включала в себя эхокардиографию, УЗИ вен нижних конечностей, консультация терапевта, анестезиолога. При наличии сопутствующей патологии пациентам по показаниям выполнялись дополнительные лабораторные и инструментальные исследования, а также консультации соответствующих специалистов. Объем оперативного лечения определялся на мультидисциплинарном консилиуме в составе хирурга, химиотерапевта, радиолога и других специалистов по необходимости. Хирургическое лечение выполнялось через 4-6 недель после завершения предоперационного системного лечения. Всем пациентам проводилась

предоперационная подготовка в соответствии с рекомендациями ERAS (Ускоренное восстановление после операции 2020 г., 2022 г.).

Оперативное лечение выполнялось одной бригадой хирургов в объеме, соответствующему расположению и гистологическому типу опухоли с лимфодиссекцией в объеме Д2, лапароскопическим или лапаротомным доступом. В раннем послеоперационном периоде всем пациентам выполнялись контрольные обследования (клинический, биохимический анализы крови, общий анализ мочи, скрининг коагуляционного гемостаза, УЗИ органов брюшной полости) с целью выявления послеоперационных осложнений. Всем пациентам проводилась профилактика венозных тромбоэмболических осложнений, противоболевая, инфузионная терапия, антибиотикопрофилактика согласно АОР «Рак желудка 2020 г.», антибиотикотерапия при наличии показаний. Ведение пациентов в послеоперационном периоде осуществлялась в соответствии с рекомендациями ERAS (Ускоренное восстановление после операции 2020 г., 2022 г.): пациенты активизировались на 1-е сутки послеоперационного периода, ежедневно посещали занятия с инструктором по лечебной физической культуре. Пациенты получали жидкое и полужидкое питание на 1-е сутки послеоперационного периода, твердая пища разрешалась к потреблению с третьих суток при отсутствии клинической картины послеоперационного пареза культи желудка при субтотальных резекциях желудка.

Операционный материал в день операции фиксировался в растворе формальдегида 10 % с маркировкой всех удаленных групп лимфатических узлов. Патоморфологическое исследование операционного материала осуществлялось сотрудниками патологоанатомического отделения ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. При морфологическом исследовании препарата оценивались следующие критерии: расстояние до проксимального и дистального краев резекции, размеры опухоли, гистологический тип опухоли, степень злокачественности опухоли, pT, pN (с указанием общего числа исследованных и пораженных лимфатических узлов), наличие в парагастральной клетчатке изолированных опухолевых депозитов без предсуществующих структур

лимфатического узла, сосудистых структур (иначе оценивалась как сосудистая инвазия) или нервов (иначе оценивалась как периневральная инвазия), наличие поражения проксимального и дистального краев резекции, оценка наличия структур опухоли в кольцах резекции (при наличии), наличие интрамуральной и экстрамуральной сосудистой инвазии, наличие периневральной инвазии, характера роста опухоли (инфильтративный, экспансивный), степень регрессии опухоли по шкале TRG.

2.3.5 Методики оценки клинической эффективности и безопасности комбинированного лечения

К методам оценки эффективности комбинированного лечения относились:

1. Динамика времени эвакуации суспензии бариевой взвеси из желудка в тонкую кишку у пациентов основной и контрольной групп после предоперационного этапа лечения по отношению к исходному результату.
2. Динамика показателя степени опухолевого стеноза по данным шкалы GOOSS (Система оценки обструктивных явлений выходного отверстия желудка, 2018 г.), у пациентов основной и контрольной групп после предоперационного этапа лечения по отношению к исходному результату.
3. Динамика наличия и степени нутритивной недостаточности по данным опросника Европейской Ассоциации Клинического Питания NRS 2002 у пациентов основной и контрольной групп после предоперационного этапа лечения по отношению к исходному результату.
4. Динамика ИМТ у пациентов основной и контрольной групп после предоперационного этапа лечения по отношению к исходному результату.
5. Динамика наличия саркопении по скрининговому опроснику SARC-F (Sarcopenia Fast, 2018 г.) у пациентов основной и контрольной групп после предоперационного этапа лечения по отношению к исходному результату.

6. Динамика показателей перфузии опухоли желудка (объем кровотока, скорость прохождения определенного объема крови через заданный объем опухолевой ткани за единицу времени, проницаемость сосудистой стенки в области опухоли желудка, среднее время транзита, за которое кровь проходит по сосудистому руслу в заданной области опухоли желудка) по данным перфузионной компьютерной томографии у пациентов основной и контрольной групп после предоперационного этапа лечения по отношению к исходному результату.

7. Степень регрессии опухоли по шкале TRG.

8. Ответ опухоли на лечение по критериям Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1.

К методам оценки безопасности комбинированного лечения относились:

1. Количество больных, завершивших предоперационный этап лечения.
2. Наличие и степень лейкопении по шкале Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0.
3. Количество больных, которым задерживался очередной цикл полихимиотерапии по причине лекарственной токсичности.
4. Количество больных, которым применялись препараты группы стимуляторов лейкопоза по причине лекарственной токсичности.

Динамика времени эвакуации суспензии бариевой взвеси из желудка в тонкую кишку, степени опухолевого стеноза по данным шкалы GOOSS, наличия и степени нутритивной недостаточности, саркопении, степени лечебного патоморфоза опухоли, ответа опухоли на лечение, показателей перфузии опухоли желудка у пациентов основной и контрольной групп оценивалась по методикам, описанным выше. Индекс массы тела рассчитывался по формуле: $\text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$, измерения. Степень лейкопении оценивалась в соответствии с критериями Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0, как:

- 1 степень – нижняя граница нормы – $3,0 \times 10^9 / \text{л}$;
- 2 степень – $3,0 - 2,0 \times 10^9 / \text{л}$;
- 3 степень – $2,0 - 1,0 \times 10^9 / \text{л}$;
- 4 степень – $< 1,0 \times 10^9 / \text{л}$.

2.3.6 Общая характеристика пациентов

В исследуемую группу включено 42 пациента, средний возраст больных 57,7 ($\pm 11,27$) лет. В группу контроля так же включено 42 пациента, из которых 20 (46,6 %) женщин, средний возраст 61,8 ($\pm 8,16$) лет.

Исходно медиана времени эвакуации суспензии сульфата бария из желудка в тонкую кишку в исследуемой группе составляла 16 IQR [16; 20] ч, в группе контроля 20 [16; 20] ч. Не выявлено статистически значимой разницы по показателю эвакуации суспензии бариевой взвеси из желудка между группами до лечения, U Манна-Уитни = 787,5, $p=0,383$.

Показатель степени опухолевого стеноза по данным шкалы GOOSS в исследуемой группе оценивался в 1 балл (только жидкое питание) у 20 (47,6 %) пациентов, в 2 балла (полужидкая и измельченная пища) у 22 пациентов (52,4 %), в контрольной группе 1 балл исходно был зарегистрирован у 19 (45,2 %) пациентов и 2 балла у 23 (54,8 %) включенных в исследование больных. Не выявлено статистически значимой разницы по показателю степени опухолевого стеноза по данным шкалы GOOSS между группами до лечения, U Манна – Уитни = 861, $p=0,828$.

До начала лечения нутритивная недостаточность по данным опросника Европейской Ассоциации Клинического Питания NRS 2002 была зарегистрирована у 34 (80,95 %) пациентов основной и у 36 (85,71 %) пациентов контрольной группы. Исходно в исследуемой группе легкая степень питательной недостаточности была зарегистрирована у 8 (19 %) пациентов, средняя степень у 21 (50 %) пациентов и тяжелая у 5 (11,9 %) пациентов. В контрольной группе легкая степень питательной недостаточности была зарегистрирована у 19 (45,2 %) пациентов, средняя степень у 11 (26,2 %) пациентов и тяжелая у 6 (14,3 %) пациентов. Медиана показателя нутритивной недостаточности по данным опросника NRS 2002 составила 4 IQR [3;4] в исследуемой группе, 3 IQR [3;4] в группе контроля. Не выявлено статистически значимой разницы по показателю наличия нутритивной недостаточности по данным опросника NRS 2002 между

группами до лечения, Хи-квадрат Пирсона =7,245, $p=0,864$. Не выявлено статистически значимой разницы по показателю степени нутритивной недостаточности между группами до лечения, U Манна – Уитни = 783,5, $p=0,354$.

Медиана ИМТ до лечения в исследуемой группе составляла 24,8 IQR [19,09; 28], в контрольной группе – 24 IQR [19; 28,7]. Не выявлено статистически значимой разницы по показателю индекса массы тела между группами до лечения, U Манна – Уитни =878, $p=0,971$.

Медиана показателя по скрининговому опроснику SARC-F в обеих группах составила 4,5 балла. Наличие саркопении было диагностировано у 27 (64,29 %) пациентов исследуемой группы и у 29 пациентов (69 %) группу контроля. Не выявлено статистически значимой разницы по показателю саркопении в баллах по скрининговому опроснику SARC-F между группами до лечения, U Манна – Уитни =849, $p=0,764$. Не выявлено статистически значимой разницы по показателю наличия саркопении между группами до лечения, Точный критерий Фишера =0,214, $p=0,94$.

Медина объема опухолевого кровотока по данным первичного перфузионного исследования опухоли в исследуемой группе составляла 6,727 IQR [2,976; 12,582] мл/100 г, в контрольной группе 11,044 IQR [6,727; 16,642] мл/100 г. Медиана скорости прохождения определенного объема крови через заданный объем опухолевой ткани за единицу времени по данным первичного перфузионного исследования опухоли в исследуемой группе составляла 45 IQR [28,65; 82,85] мл/100г/мин., в группе контроля 41 IQR [23,63; 70] мл/100г/мин. Средний показатель проницаемости сосудистой стенки в области опухоли желудка по данным первичного перфузионного исследования опухоли в исследуемой группе составляла $17,982 \pm 12,999$ мл/100г/мин., в группе контроля $17,592 \pm 10,546$ мл/100г/мин. Медиана показателя среднего времени транзита, за которое кровь проходит по сосудистому руслу в заданной области опухоли желудка по данным первичного перфузионного исследования опухоли в исследуемой группе составляла 12,04 IQR [7,353; 22,94] с., в группе контроля 13,4 IQR [8,41; 23] с.

Выявлена статистически значимая разница по показателю объема опухолевого кровотока по данным первичного перфузионного исследования опухоли между группами до лечения, U Манна – Уитни =562, $p=0,04$. Не выявлено статистически значимой разницы по показателю скорости прохождения определенного объема крови через заданный объем опухолевой ткани за единицу времени по данным первичного перфузионного исследования опухоли между группами до лечения, U Манна – Уитни =806, $p=0,497$. Не выявлено статистически значимой разницы по показателю проницаемости сосудистой стенки в области опухоли желудка по данным первичного перфузионного исследования опухоли между группами до лечения, Т-критерий Стьюдента =0,151, $p=0,88$. Не выявлено статистически значимой разницы по показателю среднего времени транзита, за которое кровь проходит по сосудистому руслу в заданной области опухоли желудка по данным первичного перфузионного исследования между группами до лечения, U Манна – Уитни =776, $p=0,343$. Исходные данные по пациентам представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Характеристика пациентов обеих групп проспективно-ретроспективного одноцентрового сравнительного клинического исследования по оценке эффективности и безопасности комбинированного подхода к неoadьюватному лечению рака желудка, осложненного субкомпенсированным опухолевым стенозом.

Характеристика пациентов		Группа 1 комбинированное лечение (N=42)	Группа 2 контроль (N=42)	p-value
Пол	Мужской, N=49	27 (64,3 %)	22 (53,4 %)	0,376
	Женский, N=35	15 (35,7 %)	20 (46,6 %)	
Возраст, лет	до 45, N=7	5 (11,9 %)	2 (4,8 %)	0,059
	45-80, N=77	37 (88,1 %)	40 (95,2 %)	
	более 80, N=0	—	—	

Продолжение таблицы 5

Характеристика пациентов		Группа 1 комбинированное лечение (N=42)	Группа 2 контроль (N=42)	p-value
ECOG – статус	0, N=28	14 (33,3 %)	14 (33,3 %)	0,849
	1, N=38	20 (47,6 %)	18 (42,9 %)	
	2, N=18	8 (19,1 %)	10 (23,8 %)	
cT	2, N=18	10 (23,8 %)	8 (19,1 %)	0,736
	3, N=46	20 (47,6 %)	26 (61,9 %)	
	4a, N=20	12 (28,6 %)	8 (19 %)	
cN	0, N=15	7 (16,7 %)	8 (19 %)	0,248
	1, N=31	16 (38,1 %)	15 (35,7 %)	
	2, N=26	15 (35,7 %)	11 (26,2 %)	
	3, N=12	4 (9,5 %)	8 (19 %)	
Стадия	I, N=4	3 (7,1 %)	1 (2,4 %)	0,82
	IIa, N=12	5 (11,9 %)	7 (16,7 %)	
	IIb, N=11	4 (9,5 %)	7 (16,7 %)	
	III, N=57	30 (71,4 %)	27 (64,3 %)	
Патоморфология	LG, N=30	14 (33,3 %)	16 (38,1 %)	0,368
	HG, N=24	10 (23,8 %)	14 (33,3 %)	
	ПКР, N=30	18 (42,9 %)	12 (28,6 %)	
Время эвакуации бариевой взвеси до лечения, ч,		16 IQR [16; 20]	20 IQR [16; 20]	0,383
Статус по шкале GOOSS до лечения, чел,	«1»	20 (47,6 %)	19 (45,2 %)	0,828
	«2»	22 (52,4 %)	23 (54,8 %)	
Недостаточность питания по шкале NRS 2002 до лечения, балл		4 IQR [3; 4]	3 IQR [3; 4]	0,354
Недостаточность питания по шкале NRS 2002 до лечения, чел		34 (80,95 %)	36 (85,71 %)	0,864
Саркопения по опроснику SARC-F до лечения, балл		4,5 IQR [2; 5]	4,5 IQR [2; 6]	0,764
Саркопения по опроснику SARC-F до лечения, чел,		27 (64,29 %)	29 (69 %)	0,94
ИМТ до лечения		24,8 IQR [19,09; 28]	24 IQR [19; 28,7]	0,971
ABV до лечения, мл/100 г,		6,727 IQR [2,976; 12,582]	11,044 IQR [6,727; 16,642]	0,04
ABF до лечения, мл/100 г/мин,		45 IQR [28,65; 82,85]	41 IQR [23,63; 70]	0,497

Окончание таблицы 5

PS до лечения, мл/100 г/мин,	17,982±12,999	17,592±10,546	0,88
МТТ до лечения, с,	12,04 IQR [7,353; 22,94]	13,4 IQR [8,41; 23]	0,343

Группы сопоставимы между собой по полу, возрасту, сТ-, сN-критериям, стадии заболевания, патоморфологической характеристике опухоли, общесоматическому статусу. Так же не было выявлено статистически значимых различий по исходным показателям клинической выраженности опухолевого стеноза, статуса питания, наличия саркопении и характеристик опухоли по данным перфузионной компьютерной томографии у пациентов между группами.

2.4 Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS 5.0 (Statistical Package for the Social Sciences). Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона. Сравнения двух групп по числовым переменным проводилось в зависимости от распределения данных с помощью непараметрического метода U Манна-Уитни и Т – теста Стьюдента. Сравнение трех групп в рамках экспериментального исследования по числовым переменным проводилось с использованием теста Крускала – Уоллиса. Статистическая значимость различий групп для бинарных и категориальных показателей определялась с использованием метода Хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**3.1 Результаты экспериментального исследования по оценке
эффективности и безопасности применения различных терапевтических доз
фотосенсибилизатора Хлорин Е6 на модели недифференцированной
аденокарциномы**

***3.1.1 Характеристика размеров опухолевого узла
в процессе лечения у всех животных***

В контрольной группе рост опухолевого узла соответствовал кривой, характерной для большинства быстрорастущих экспериментальных новообразований. В исследуемых группах более интенсивный рост опухолевых узлов наблюдался в группе с максимальной дозой ФС и носил экспоненциальный характер (рисунок 10).

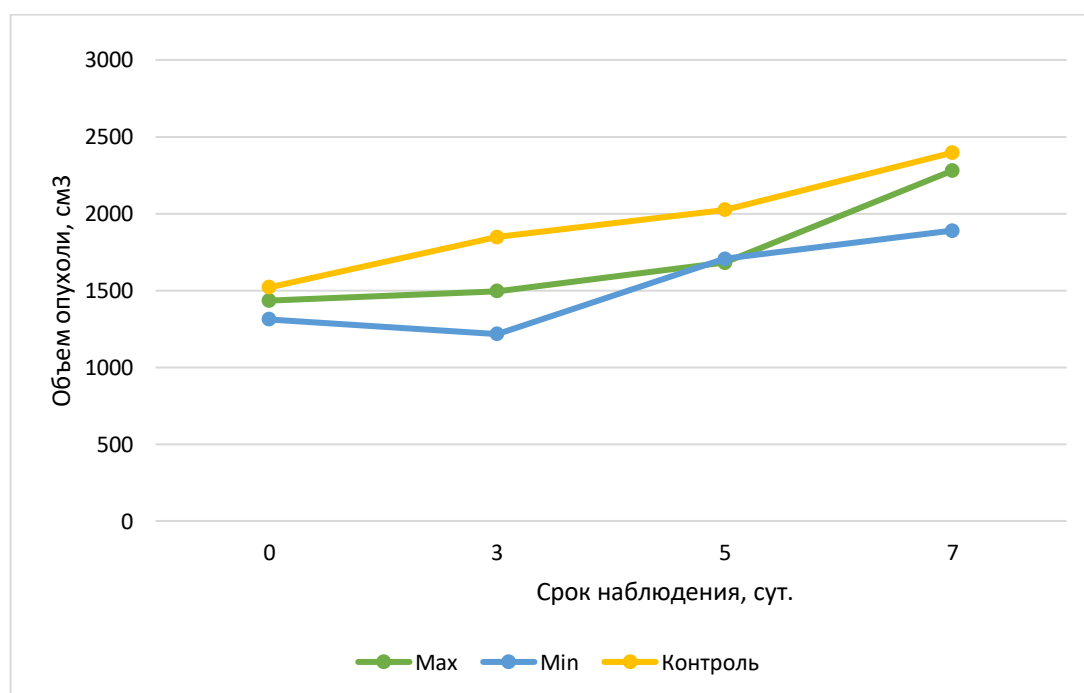


Рисунок 10 – Рост опухолевого узла в исследуемых
и контрольной группах

В исследуемых группах на 3-е сутки объем опухолевого узла незначительно уменьшился. Однако на 5-е сутки и далее в группе животных с минимальной дозой ФС объем опухоли значимо уменьшился, в отличие от группы с максимальной дозой препарата, где опухоль начиная с 5 суток продолжила рост, характерный для интактной группы (рисунок 11). Медиана размеров опухолевого узла статистически значимо различалась на 3-е и 5-е сутки между всеми группами, $p=0,026$ и $0,028$ соответственно. На 5-е сутки у 2 (15,4 %) крыс группы с минимальной дозой ФС, и у 1 (7,7 %) крысы группы максимальной дозы ФС опухолевой узел макроскопически не определялся.

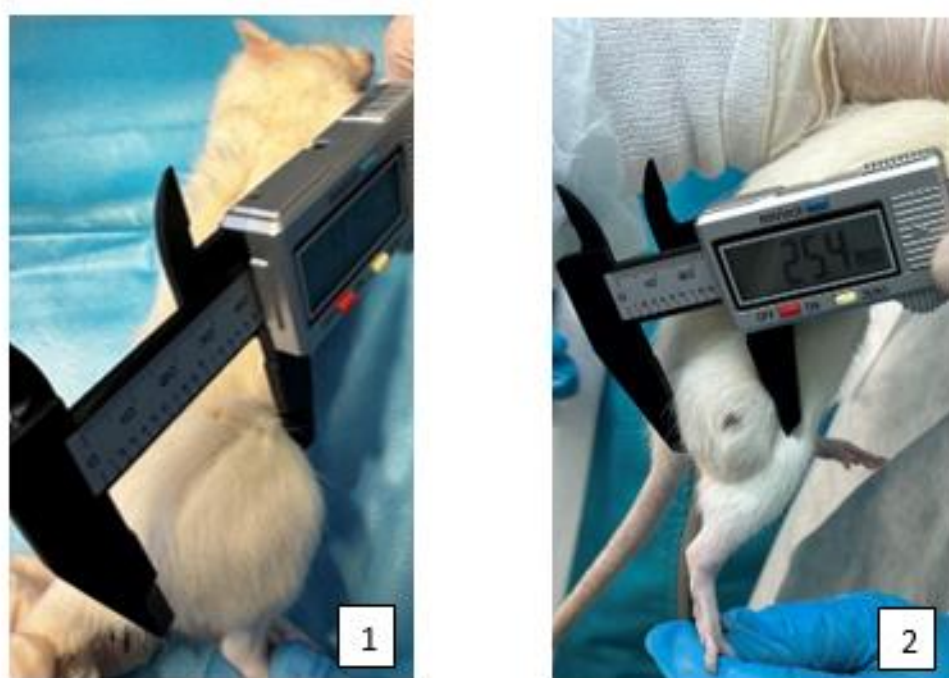


Рисунок 11 – Динамика размера опухолевого узла у крысы группы минимальной дозы фотосенсибилизатора исходно (1) и на 5-е сутки (2)

При оценке коэффициента роста/регрессии опухоли на облученных конечностях выявлены статистически значимые различия между группами на 3-е сутки, на 5-е сутки после облучения выявлена статистически значимая разница по данному показателю между исследуемыми группами. Расчетные объемы опухолевых узлов в разные периоды после перевивки представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Расчетные объемы опухолевых узлов в разные периоды после перевивки

Характеристика опухолевого узла		Контрольная группа, (N=14)	Группа с минимальной дозой ФС, (N=13)	Группа с максимальной дозой ФС, (N=13)	p-value
Объем опухоли до лечения, см ³	облученная конечность	1224 IQR [840; 1406]	984 IQR [960; 1152]	928 IQR [820; 1054]	0,141
	интактная конечность	1520 IQR [1292; 1596]	1312 IQR [962; 1504]	1434 IQR [1224; 1680]	0,246
Объем опухоли на 3 сутки, см ³	облученная конечность	1260 IQR [1080; 1368]	960 IQR [288; 1088]	884 IQR [884; 624]	0,026
	интактная конечность	1848 IQR [1672; 1932]	1216 IQR [1152; 1280]	1496 IQR [1368; 1680]	0,001
Объем опухоли на 5 сутки, см ³	облученная конечность	1520 IQR [1152; 1680]	369 IQR [248; 1064]	1008 IQR [896; 1020]	0,028
	интактная конечность	2024 IQR [1748; 2024]	1706 IQR [1496; 2000]	1680 IQR [1368; 1920]	0,289

Окончание таблицы 6

Характеристика опухолевого узла		Контрольная группа, (N=14)	Группа с минимальной дозой ФС, (N=13)	Группа с максимальной дозой ФС, (N=13)	p-value
Коэффициент роста/регрессии опухоли на 3 сутки	облученная конечность	0,079 IQR [0; 0,343]	-0,222 IQR [-0,276; -0,056]	-0,200 IQR [-0,474; -0,013]	0,011
	интактная конечность	0,21 IQR [0,1; 0,38]	-0,07 IQR [-0,17; -0,05]	-0,13 IQR [-0,17; 0,27]	0,015
Коэффициент роста/регрессии опухоли на 5 сутки	облученная конечность	0,21 IQR [0,12; 0,27]	-0,77 IQR [-0,88; -0,63]	-0,45 IQR [-0,95; 0,06]	0,102
	интактная конечность	0,27 IQR [0,16; 0,36]	0,26 IQR [0,03; 0,37]	0,12 IQR [0; 0,12]	0,585

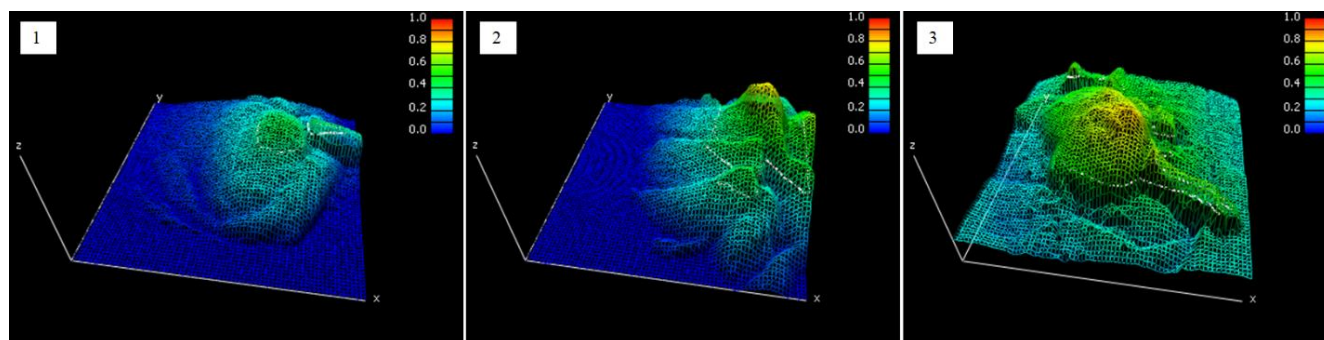
**3.1.2 Оценка степени накопления
и распределения фотосенсибилизатора в опухолевой ткани
в зависимости от введенной дозы**

Уровень и селективность накопления ФС в опухоли, а также скорость его выведения из нормальной ткани являются важнейшими характеристиками для ФДТ. Они влияют как на эффективность метода, так и на вероятность снижения побочных эффектов. Максимальный уровень накопления ФС в опухолевой ткани наблюдался в группе с максимальной дозой препарата. Показатели степени накопления и распределения ФС представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Накопление и распределение фотосенсибилизатора в опухолевом узле

Показатель флюоресценции	Контрольная группа, (N=14)	Группа с минимальной дозой ФС, (N=13)	Группа с максимальной дозой ФС, (N=13)	p-value
Интенсивность флюоресценции	0,25($\pm$ 0,082)	0,56($\pm$ 0,1)	0,63($\pm$ 0,14)	0,001
Индекс контрастности	1 IQR [0,67; 1,5]	2,33 IQR [1,59; 2,75]	2,5 IQR [1,71; 4]	0,022

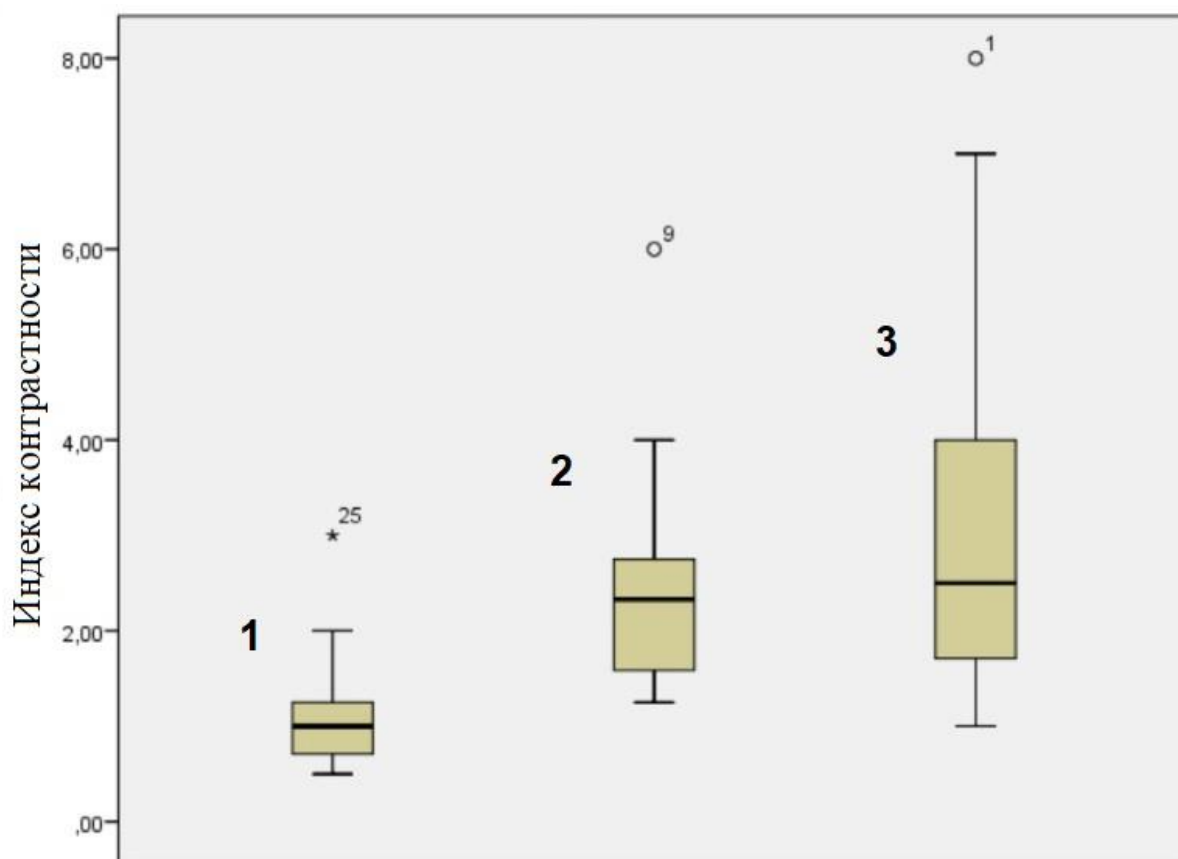
Была выявлена статистически значимая разница по показателю интенсивности флюоресценции опухолевого узла между всеми группами, $p=0,001$, однако не было выявлено разницы между исследуемыми группами по этому показателю, $p=0,864$ (рисунок 12). Индекс контрастности так же значимо не различался между исследуемыми группами, $p=0,14$ (рисунок 13).



1 – контрольная группа; 2 – группа с минимальной дозой ФС;

3 – группа с максимальной дозой ФС

Рисунок 12 – Интенсивность флюоресценции опухолевого узла:



1 – контрольная группа; 2 – группа с минимальной терапевтической дозой ФС;
3 – Группа с максимальной терапевтической дозой ФС.

Рисунок 13 – Индекс контрастности опухолевого узла

3.1.3 Анализ патоморфологических характеристик опухоли после лечения

3.1.3.1 Общая гистологическая характеристика опухолевого узла

Опухоль с диффузным инфильтрирующим типом роста представлена недифференцированными крупными полиморфными опухолевыми клетками с овальными ядрами с неровной ядерной мембраной. Опухоль хорошо васкуляризирована, имеет большое число сосудов синусоидного типа. Сохранная опухолевая ткань располагалась преимущественно вдоль фасции с инвазией в мышечную ткань или без инвазии (рисунок 14). Сохранная опухолевая ткань

оценивалась на увеличении $\times 40$ и разделялась на следующие группы: 1) целое поле зрения окуляра микроскопа; 2) половина поля зрения окуляра микроскопа; 3) узкий ободок; 4) минимальная выраженность в виде мелких фрагментов ткани опухоли. Наиболее выраженные некротические изменения выявлялись в исследуемых группах в препаратах облученной конечности и находились в наружной (со стороны кожи) и центральной частях опухолевого узла, где отмечается наличие клеток воспалительного инфильтрата, в том числе гигантских многоядерных клеток.

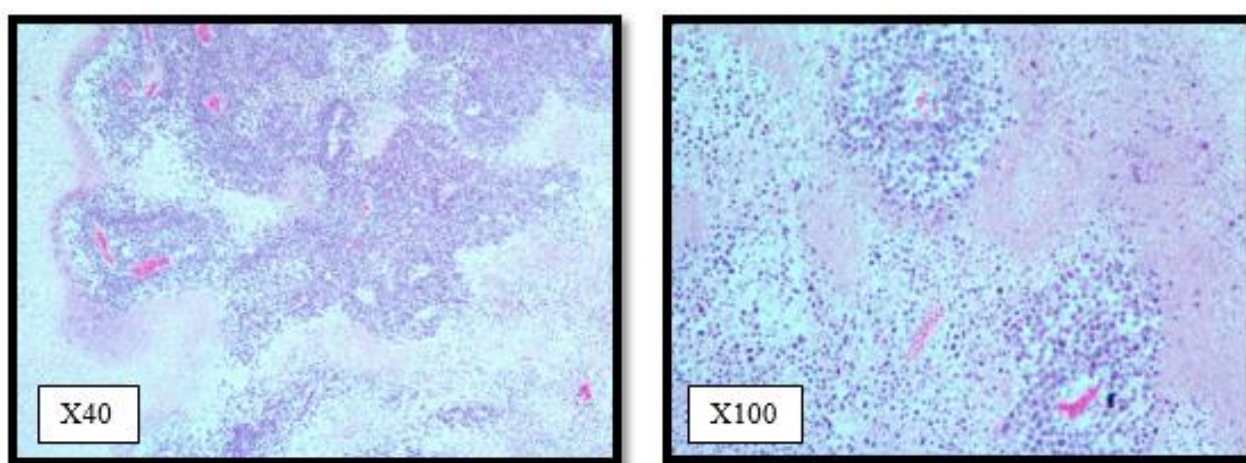


Рисунок 14 – Микропрепарат опухолевого узла после лечение животного группы с минимальной дозой фотосенсибилизатора, окраска гематоксилин-эозин

3.1.3.2 Анализ уровня некротических изменений в опухолевом узле

При выполнении гистологического исследования у 3 животных контрольной группы, 1 животного группы с минимальной дозой ФС и у 1 животного группы с максимальной дозой ФС опухолевых клеток и наличия фиброза не определялось. Патоморфологический материал данных животных в дальнейшем анализе не учитывался.

В контрольной группе сохранный опухолевый узел занимал либо практически полное поле зрения, либо большую его половину. В зоне некроза

отмечалось преимущественное наличие сохранных островков опухолевой ткани. Периваскулярно расположенная опухолевая ткань располагалась в виде крупных островков без признаков некробиоза. Только в одном препарате отмечались некротические изменения периваскулярно расположенной опухолевой ткани. Нарушения кровообращения в преобладающем числе случаев носят характер длительно формирующихся тромбов смешанного строения, а в части препаратов встречалось небольшое число эритроцитарных тромбов, одиночные геморрагии.

В группе с минимальной дозой ФС опухолевая ткань наименее выражена (сохранная опухолевая ткань представлена только в виде узкого ободка по краю), чем в группе контроля. Периваскулярные области при этом находятся в основном в состоянии некробиоза, некроза, но сохраняются и жизнеспособные клетки. Нарушения кровообращения наиболее выражены и заключаются в большем числе эритроцитарных тромбов и геморрагий по сравнению с группой контроля.

В группе максимальной дозы препарата наблюдались преимущественно мелкие островки опухолевой ткани, но встречались и крупные опухолевые фрагменты. В большем числе случаев периваскулярные «островки» сохраняли свою структуру, реже опухолевые клетки были некротизированы. Нарушения кровообращения выражены от слабо выраженных, где минимальное количество тромбов в просвете сосудов, до выраженных с множественными эритроцитарными или смешанными тромбами.

Нами не было выявлено статистически значимой разницы по показателю объема некроза между исследуемыми группами, $p=0,25$ (рисунок 15).

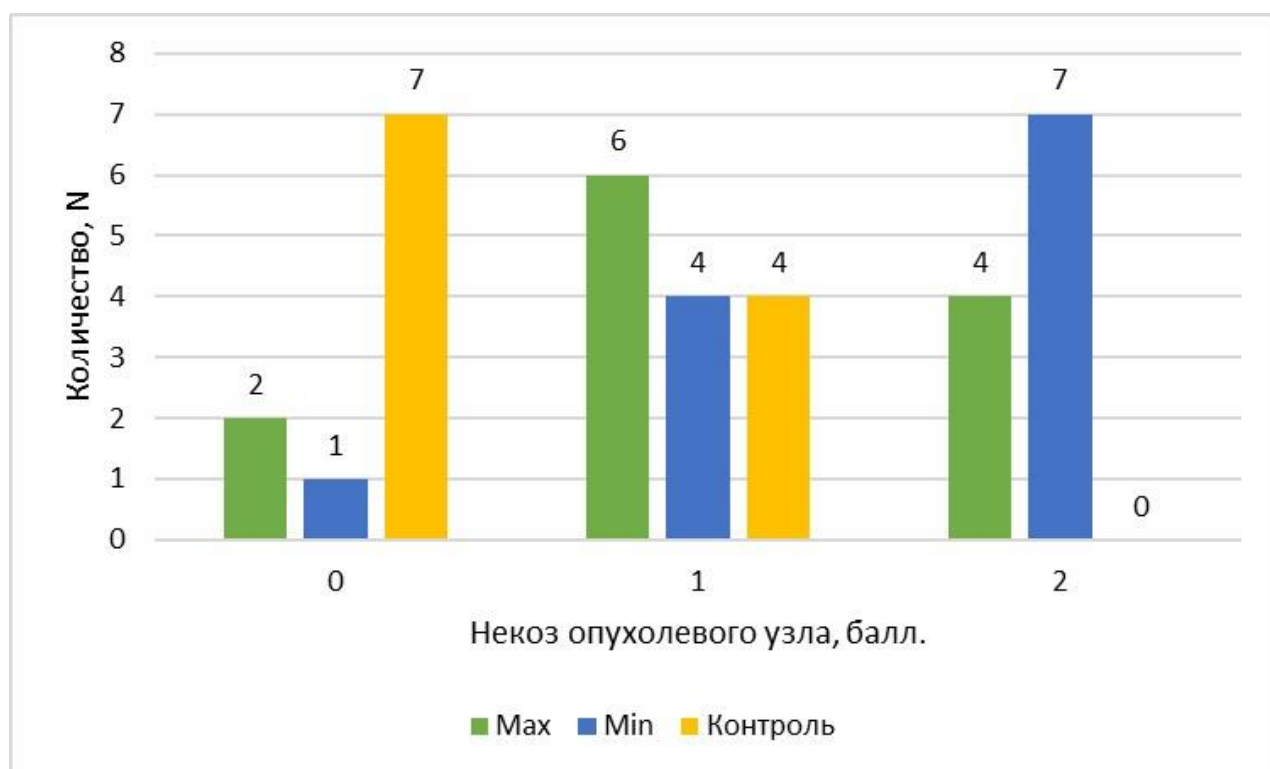


Рисунок 15 – Объем некротических изменений в ткани опухолевого узла

3.1.3.3 Оценка степени лечебного патоморфоза опухоли по критериям TRG

Полный патоморфоз опухоли по результатам гистологического исследования аутопсийного материала был выявлен у 1 (7,8 %) животного группы с максимальной дозой ФС и у 3 (23,1 %) животных группы с минимальной. В группе контроля значимого преобладания фиброзных клеток над опухолевыми в исследуемом материале не было (рисунок 16).

Выявлена статистически значимая разница по показателю патоморфоза опухоли между группами, критерий Крускала – Уоллиса (Chi – квадрат) = 16,307, $p=0,001$. Не выявлено статистически значимой разницы по показателю патоморфоза опухоли между группой с максимальной и минимальной дозами ФС, U Манна – Уитни = 57,5, $p=0,569$.

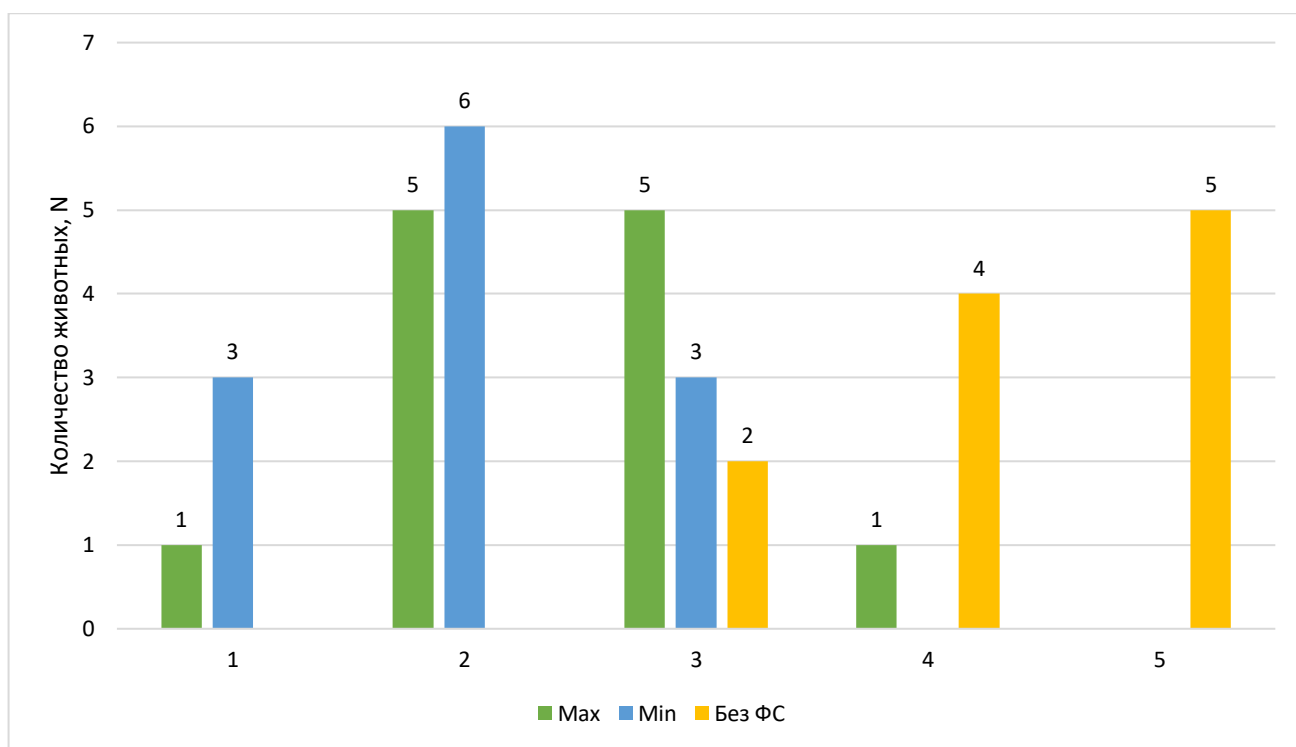


Рисунок 16 – Степень лечебного патоморфоза опухоли по критериям TRG в ткани опухолевого узла

3.1.3.4 Оценка токсичности проводимого лечения

по патоморфологической характеристике органов-мишеней после лечения

При гистологической оценке печени в группе животных с минимальной дозой ФС выявлено, что балочная структура печени не нарушена, портальные тракты не расширены. Отмечаются дистрофические изменения гепатоцитов преимущественно перипортальной области, представленные мелко-, крупнокапельным стеатозом, отдельные группы гепатоцитов в состоянии гидропической дистрофии, встречаются одиночные микронекрозы. Центральные вены запустевшие, эндотелий типичного строения. В синусоидах располагаются одиночные лимфоциты. Желчные канальца не расширены. В группе максимальной дозой фотосенсибилизатора балочная структура печени в большинстве случаев не нарушена, в меньшем числе отмечаются участки дискомплексации балок. Распространенные до области вокруг центральных вен дистрофические изменения

гепатоцитов в виде мелко- и крупнокапельного стеатоза, крупные участки гидропической дистрофии гепатоцитов. Выражен отек пространств Диссе. В синусоидах отмечается большее число лимфоцитов. В единичных препаратах встречаются группы расширенных желчных канальцев. Портальные тракты не расширены. Центральные вены неравномерно полнокровные. В единичных случаях отмечался эндотелиит, представленный скоплениями лимфоцитов под эндотелием. В группе контроля балочная структура печени сохранена. Гепатоциты с мелкокапельной жировой дистрофией. Пространства Диссе не расширены. Портальные тракты не расширены. Центральные вены неравномерно полнокровные (рисунок 17).

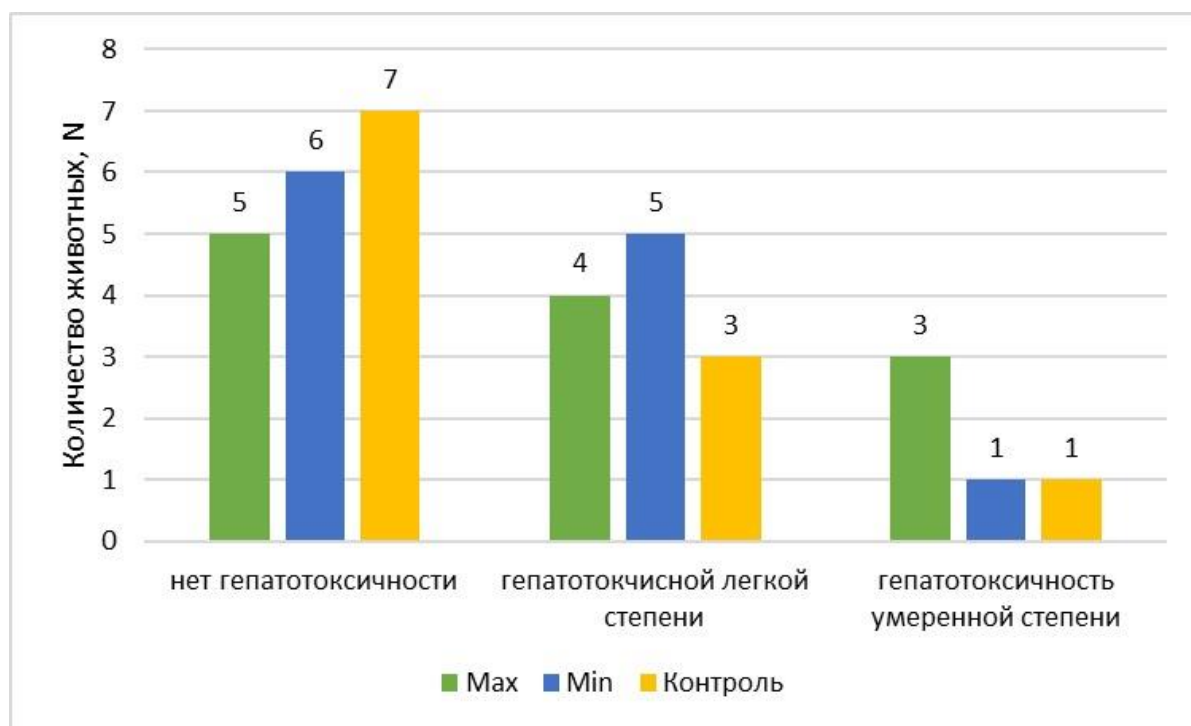


Рисунок 17 – Оценка гепатотоксичности после лечения

При гистологическом исследовании миокарда животных в группе с минимальной дозой ФС было выявлено, что кардиомиоциты сохранили поперечную исчерченность, отдельные клетки гипертрофированы, отмечаются одиночные метаболические микронекрозы. Перимизиально слабо выраженный отек и скопления мелких групп лимфоцитов. Резко выраженное полнокровие

сосудов микроциркуляторного русла. Эндотелий сосудов типичного строения. Фиброза нет. В группе с максимальной дозой препарата кардиомиоциты с сохраненной поперечно исчерченностью, в части наблюдений отмечается фрагментация волокон. Мозаичная гипертрофия кардиомиоцитов. Рассеянные метаболические некрозы со скоплениями групп моноклеарных клеток в отечном перимизиальном пространстве. В отдельных препаратах в сосудах отмечается наличие тромбов смешанного строения. Неравномерное полнокровие сосудов микроциркуляторного русла. Фиброза нет. В группе контроля кардиомиоциты с сохраненной поперечной исчерченностью, в части наблюдений отмечается фрагментация волокон. Мозаичная гипертрофия кардиомиоцитов. Рассеянные метаболические некрозы со скоплениями групп моноклеарных клеток в отечном перимизиальном пространстве. В отдельных препаратах в сосудах отмечается наличие тромбов смешанного строения. Неравномерное полнокровие сосудов микроциркуляторного русла. Фиброза нет (рисунок 18).

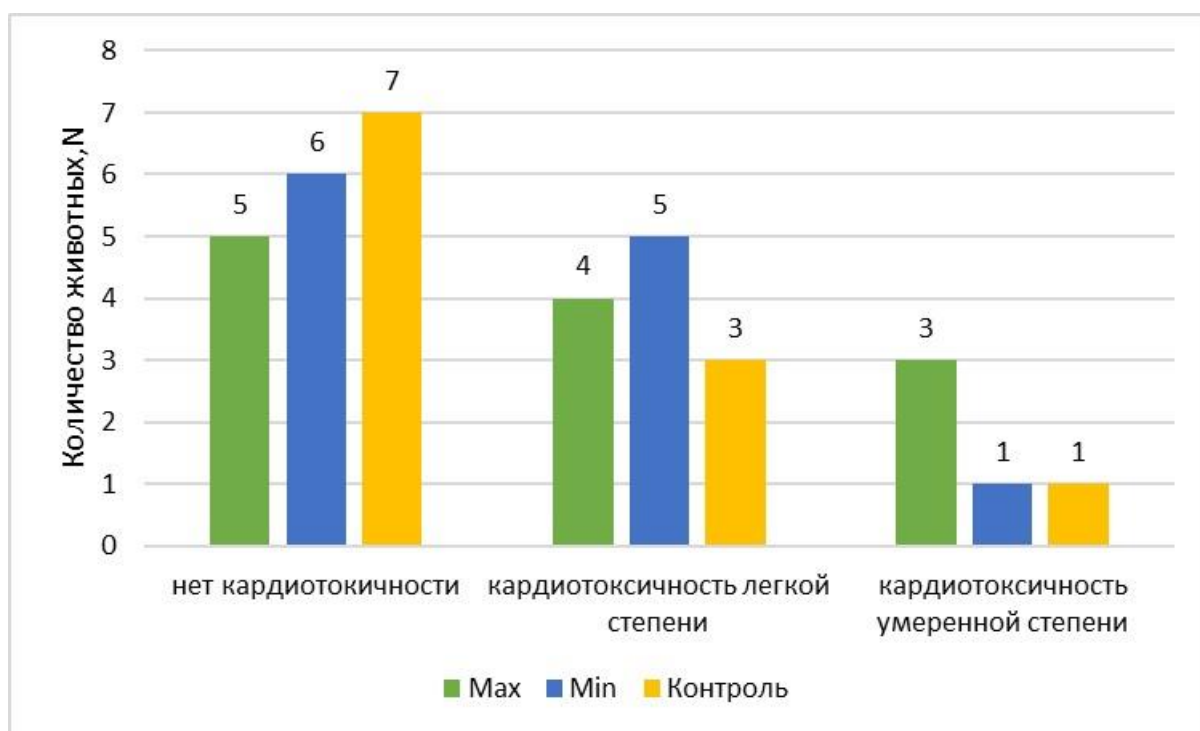


Рисунок 18 – Оценка кардиотоксичности после лечения

При гистологической оценке легочной ткани в группе животных с минимальной дозой ФС было показано, что гистоархитектоника органа сохранена, плевра типичного строения. Просвет альвеол и бронхов свободный. Межалвеолярные перегородки типичного строения с очаговым увеличением воспалительного компонента по типу интерстициальной пневмонии. Бронхо-ассоциированная лимфоидная ткань типичного строения. В группе с максимальной дозой – гистоархитектоника легких сохранена, плевра типичного строения. Просвет альвеол и бронхов свободный. Межалвеолярные перегородки типичного строения с очаговым увеличением воспалительного компонента по типу интерстициальной пневмонии. Бронхо-ассоциированная лимфоидная ткань типичного строения. В группе контроля гистоархитектоника легочной ткани сохранена, плевра не утолщена. Межалвеолярные перегородки не утолщены, воспалительный компонент представлен слабо выраженным мононуклеарным инфильтратом с очаговыми скоплениями. Просвет альвеол и бронхов свободный. Бронхо-ассоциированная лимфоидная ткань типичного строения (рисунок 19).

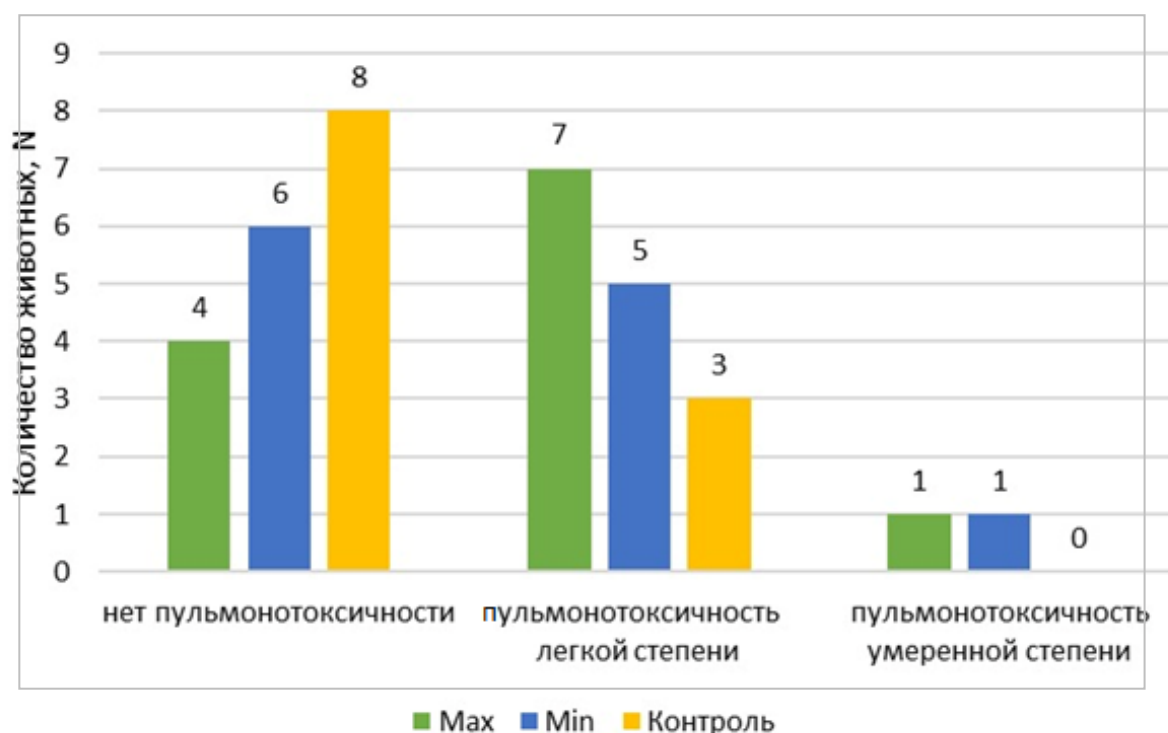


Рисунок 19 – Оценка пульмонотоксичности после лечения

Максимальная и минимальная доза ФС Хлорин Е6 имеет сопоставимый профиль токсичности при гистологической оценке поражения органов-мишеней в экспериментальном исследовании.

3.1.4 Оценка общей выживаемости животных

В контрольной группе общая выживаемость животных после сеанса ФДТ составила 10 суток. В группе с минимальной дозой ФС общая выживаемость составила 21 суток, в группе с максимальной дозой 18 сутки. Была получена статистически достоверная разница по показателю общей выживаемости между тремя группами животных, $p=0,047$ (рисунок 20).

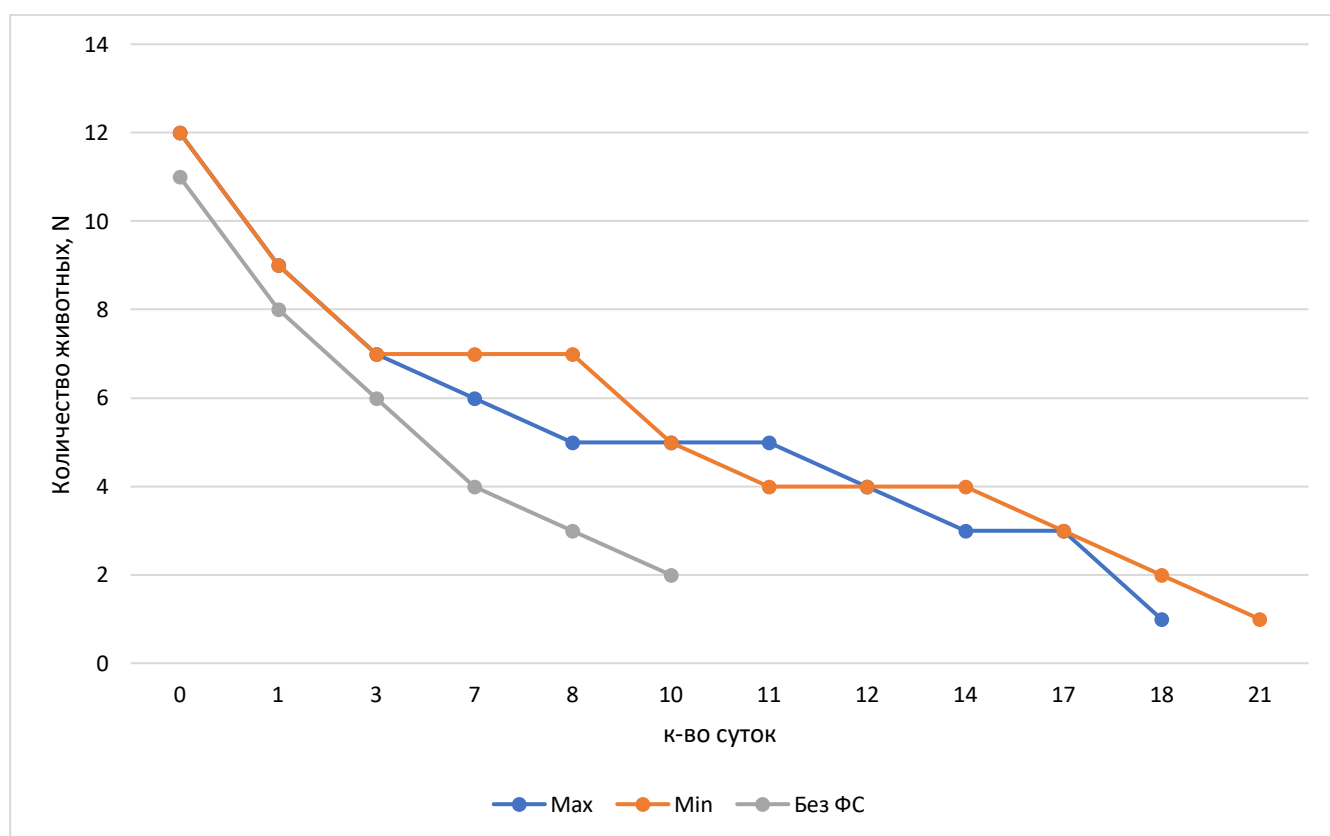


Рисунок 20 – Общая выживаемость животных

3.2 Результаты пилотного исследования по оценке эффективности и безопасности применения различных терапевтических доз Хлорин Е6 при эндоскопической фотодинамической терапии зоны опухолевого стеноза желудка

3.2.1 Оценка эффективности применения различных терапевтических доз Хлорин Е6 при эндоскопической фотодинамической терапии зоны опухолевого стеноза у пациентов с местно-распространенным раком желудка

Медиана времени эвакуации суспензии магния сульфата до лечения в группе с минимальной дозой ФС составила 18 IQR [16; 20], с максимальной дозировкой 18 IQR [16; 18]. Среднее время эвакуации суспензии магния сульфата после предоперационного лечения в группе с минимальной дозой ФС составила $13,2(\pm 10,09)$, в группе с максимальной дозой $16,4(\pm 13,11)$. Нами не было выявлено статистически значимой разницы по показателю разницы эвакуации суспензии магния сульфата между группами до и после предоперационного лечения, U Манна – Уитни = 25,0, $p=0,054$ (рисунок 21).

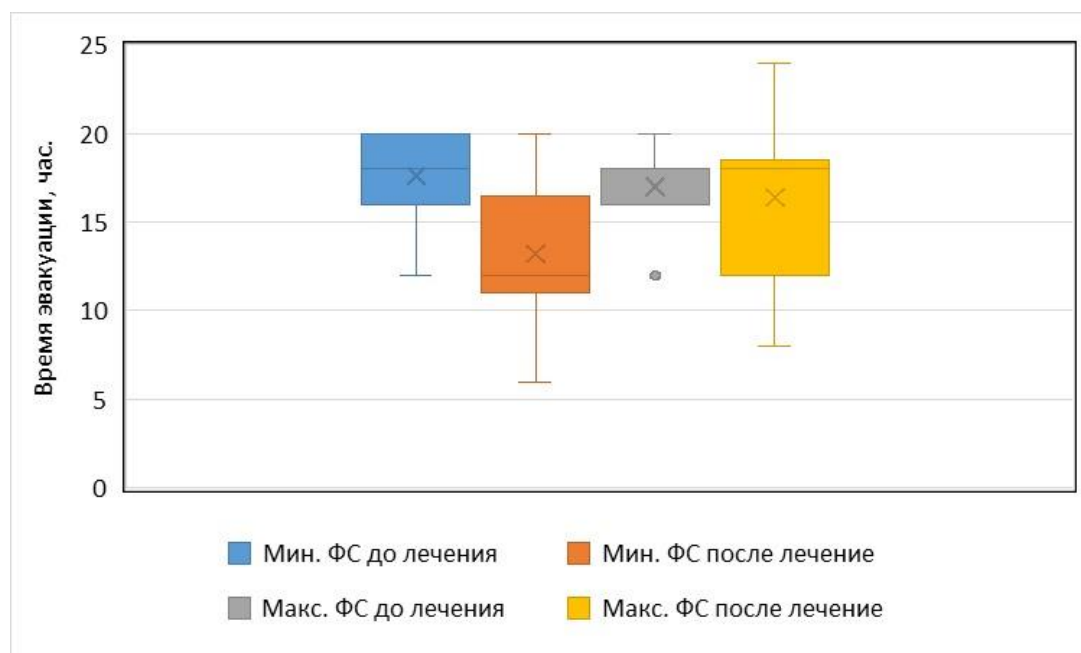


Рисунок 21 – Эвакуация контрастного вещества из желудка в тонкую кишку до и после лечения

В группе с минимальной терапевтической дозой ФС все пациенты завершили полностью предоперационный этап лечения. В группе с максимальной дозой 8 (80 %) пациентов полностью завершили неoadъювантное лечение (рисунок 22): у одного пациента после 3-го цикла ПХТ по схеме FLOT появилась клиническая картина декомпенсации опухолевого стеноза, проявляющаяся рвотой при употреблении жидкой и полужидкой пищи. Больному выполнено рентгеноскопическое исследование по описанной выше методике, была выявлена задержка эвакуации бариевой взвеси более, чем сутки. Пациент был обсужден на онкологическом консилиуме – выполнено радикальное оперативное лечение. Также у больного из этой группы после 2-го цикла периоперационной ПХТ выявлена клиническая картина механической желтухи, при обследовании выявлено сдавление холедоха конгломератом лимфатических узлов связки печени, которые увеличились в динамике с первичным исследованием на 30 %, больному на онкологическом консилиуме определены показания к проведению 1 линии химиотерапии после декомпрессии желчных протоков и нормализации показателей билирубина и печеночных ферментов.



Рисунок 22 – Процент больных, полностью завершивших предоперационный этап химиотерапевтического лечения

При гистологическом исследовании операционного материала полного патоморфоза опухоли (TRG1) у исследуемых больных выявлено не было. В группе

пациентов с минимальной дозой ФС у 3 (30 %) пациентов выявлен показатель TRG2, TRG3 – у 3 (30 %) пациентов, TRG4 – у 3 (30 %) больных и TRG5 у 1 (10 %) пациентов. В группе пациентов с максимальной дозой ФС при патоморфологическом исследовании операционного материала было получено: TRG2 – 1 (10 %) пациентов, TRG3 – 5 (50 %) пациентов, TRG3 -3 (30 %) пациента. При проведении предоперационной ПХТ у одного больного группы с максимальной дозой ФС было выявлено прогрессирование заболевания, данному пациенту оперативное лечение не выполнялось. В пилотном исследовании не было выявлено статистически значимой разницы по показателю опухолевого патоморфоза по шкале TRG между группами, U Манна – Уитни =30,5, $p=0,217$ (рисунок 23).

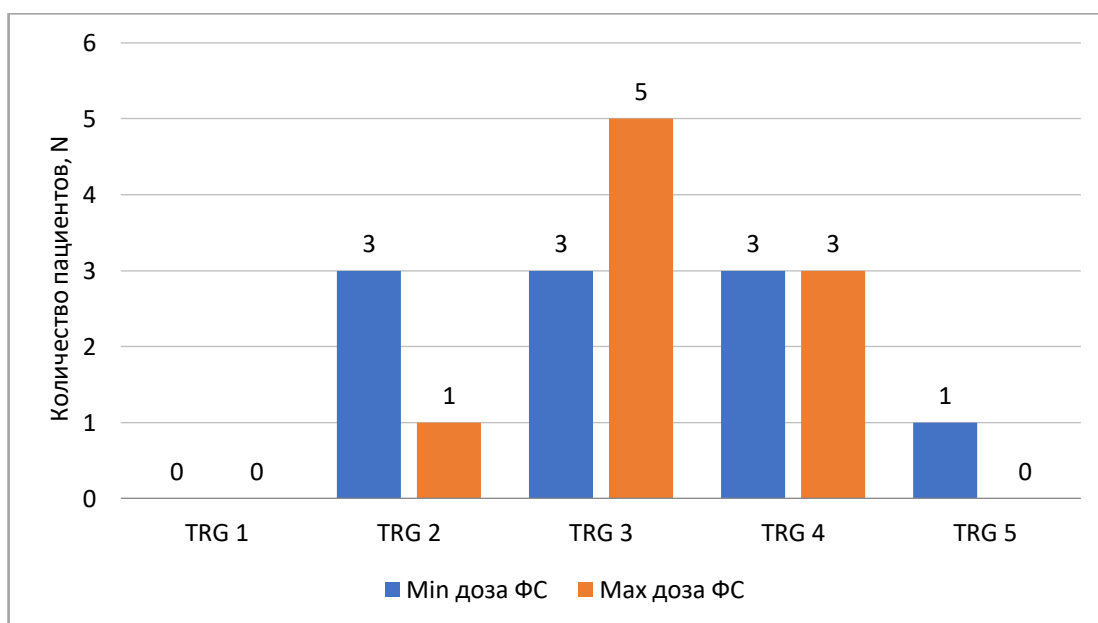


Рисунок 23– Степень лечебного патоморфоза опухоли
у пациентов пилотного исследования

МСКТ с целью оценки ответа на лечение была выполнена всем пациентам, включенным в исследование. В группе пациентов с минимальной дозой ФС у одной пациентки было выявлено прогрессирование заболевания с появлением вторичных очагов в правом легком, в связи с чем больной инициирована 1 линия ПХТ по схеме

XELOX. В группе пациентов с минимальной дозой ФС частичный ответ опухоли на лечения выявлен у 4 (40 %) пациентов, стабилизация опухолевого заболевания у 5 (50 %) больных. В группе с максимальной дозой ФС у 2 (20 %) больных выявлен частичный ответ опухоли на лечение, у 7 (70 %) пациентов – стабилизация заболевания (рисунок 24). Нами не было выявлено статистически значимой разницы по показателю опухолевого ответа на лекарственное лечение по результатам мультиспиральной компьютерной томографии по шкале RECIST 1.1. между группами, Хи – квадрат Пирсона =1,00, $p=0,607$.

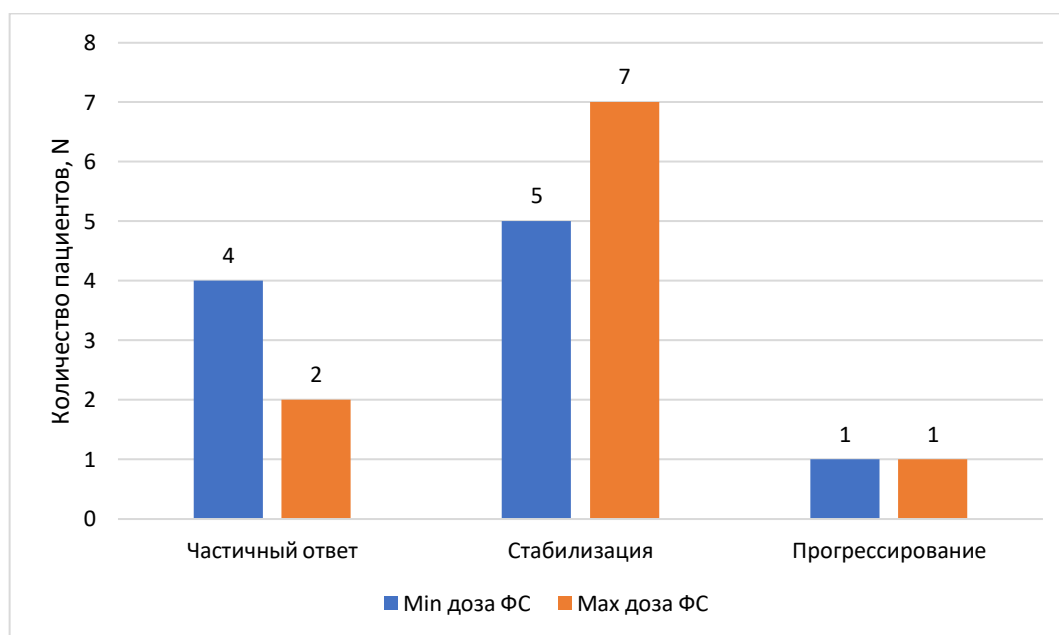


Рисунок 24 – Опухолевый ответ на лекарственное лечение по шкале RECIST 1.1

3.2.2 Оценка безопасности применения различных терапевтических доз Хлорин Е6 при эндоскопической фотодинамической терапии зоны опухолевого стеноза у пациентов с местно-распространенным раком желудка

После первого сеанса ФДТ системная фототоксичность была выявлена у 2 (20 %) пациентов из группы с минимальной дозой ФС и у 7 (70 %) больных группы с максимальной дозой. Офтальмологические побочные эффекты после

первого сеанса ФДТ были выявлены у 3 (30 %) пациентов группы с минимальной дозой ФС и у 6 (60 %) группы максимальной дозировки. Болевой синдром по визуально-аналоговой шкале боли после процедуры составил 0 баллов у 2 (20 %) пациентов, 2 балла у 2 (20 %) пациентов, 4 балла у 2 (20 %) пациентов, 5 баллов у 3 (30 %) и 6 баллов у 1 (10 %) больного в группе с минимальной дозировкой фотосенсибилизатора. В группе с максимальной дозой фотосенсибилизатора болевой синдром по ВАШ после первого сеанса ФДТ составил 7 баллов у 2 (20 %) больных, 4, 5 баллов по 3 (30 %) пациента, 3, 6 баллов по 1 (10 %) больному.

После второго сеанса фотодинамической терапии системная фототоксичность была выявлена у 1 (10 %) пациента из группы с минимальной дозой фотосенсибилизатора и у 2 (20 %) больных группы сравнения. Офтальмологические побочные эффекты после второго сеанса ФДТ были выявлены у 2 (20 %) пациентов группы с минимальной дозой фотосенсибилизатора и у 8 (80 %) группы максимальной дозировки (таблица 8).

Таблица 8 – Показатели безопасности проведения фотодинамической терапии зоны опухолевого стеноза с максимальной и минимальной терапевтической дозой фотосенсибилизатора

Период лечения	Группа с минимальной дозой ФС (N=10)	Группа с максимальной дозой ФС (N=10)	p-value
Системная фототоксичность			
1 сеанс ФДТ	2 (20 %)	7 (70 %)	0,035
2 сеанс ФДТ	1 (10 %)	2 (20 %)	0,5
Офтальмологическая фототоксичность			
1 сеанс ФДТ	3 (30 %)	6 (60 %)	0,37
2 сеанс ФДТ	2 (20 %)	8 (80 %)	0,023

Болевой синдром по визуально-аналоговой шкале боли после второй процедуры составил 2 балла у 3 (30 %) пациентов соответственно, 3 балла – у 1 (10 %) больного, 4 балла у 4 (40 %) больных, 5 баллов у 2 (20 %) пациентов группы с минимальной дозировкой фотосенсибилизатора. В группе с максимальной дозой фотосенсибилизатора болевой синдром по ВАШ после второго сеанса эФДТ составил 7 баллов у 1 (10 %) больного, 2, 3, 5 баллов по 2 (20 %) пациента, 4 балла у 3 (30 %) больных.

Нами была выявлена статистически значимая разница по показателю системной фототоксичности после 1го сеанса ФДТ между группами, точный критерий Фишера =5,051, $p=0,035$, однако после 2го сеанса статистически значимой разницы выявлено не было, точный критерий Фишера =0,392, $p=0,5$. Не было выявлено статистически значимой разницы по показателю офтальмологической токсичности после 1го сеанса ФДТ между группами, точный критерий Фишера =1,818, $p=0,370$. Была выявлена статистически значимая разницы по показателю офтальмологической токсичности после 2-го сеанса ФДТ между группами, точный критерий Фишера =7,2, $p=0,023$. Не было выявлено статистически значимой разницы по показателю ВАШ после 1 сеанса ФДТ, Хи – квадрат Пирсона =4,533, $p=0,475$. Не было выявлено статистически значимой разницы по показателю ВАШ после 2 сеанса ФДТ, Хи – квадрат Пирсона =1,676, $p=0,795$.

3.2.3 Лечебно-диагностический алгоритм комбинированного лечения пациентов с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом

На основании полученных данных был предложен лечебно-диагностический алгоритм комбинированного лечения пациентов с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом (рисунок 25).

Настоящий алгоритм включает в себя 3 этапа: дополнительное обследование пациента в объеме рентгеноскопического исследования с суспензией сульфата бария, проведение комбинированного лечения в объеме 4 циклов ПХТ по схеме FLOT и 2 сеансов эндоскопической ФДТ опухоли желудка, проведение контрольных обследований.

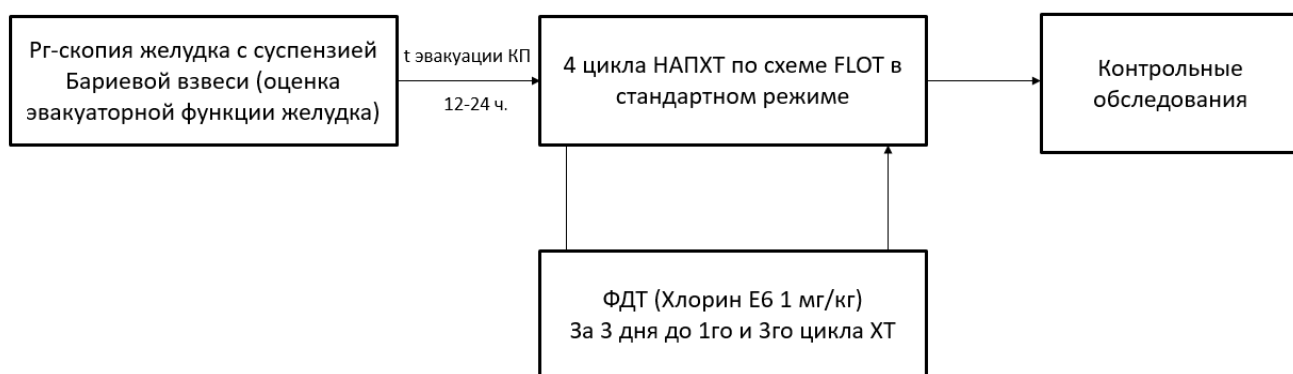


Рисунок 25 – Алгоритм комбинированного лечения пациентов с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом

Настоящий алгоритм может быть реализован в случае, когда время эвакуации контрастного вещества из желудка в тонкую кишку составляет от 12 до 24 ч, что соответствует опухолевому стенозу в стадии субкомпенсации.

Пациентам, согласно актуальным клиническим рекомендациям АОР «Рак желудка 2020 г.», проводится 4 цикла ПХТ по схеме FLOT (Фторурацил 2600 мг/м² (по 1300 мг/м² в сутки) 48-часовая инфузия в 1-2-й дни + оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день + кальция фолинат 200 мг/м² в 1-й день + доцетаксел 50 мг/м² в 1-й день; цикл 14 дней). Перед первым и третьим циклами ПХТ за 3 дня до предполагаемого введения цитостатиков выполняется сеанс эндоскопической ФДТ опухоли желудка с ФС Хлорин Е6 в дозе 1 мг/кг массы тела пациента. Перед введением Хлорин Е6 разводится в 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, вводится внутривенно в периферическую вену или в порт-систему с применением иглы Губера капельно в темном помещении в течение 30 мин. Через 3 ч после введения препарата

проводится сеанс локального облучения зоны опухолевого стеноза желудка с помощью кварцевого световода «СИЛМА-01» диффузионного типа диаметром 1,6 мм, фирмы «Полироник» и аппарата «ЛАХТА-МИЛОН» в условиях эндоскопической операционной под внутривенной анестезией с сохранением спонтанного дыхания. Режим фотодинамической терапии: длина волны лазерного облучения 662нм (± 1)%, импульсный режим (900 mW), длительность импульса 150 мс с интервалом 90 мс в дозе 400 Дж/см². Объем опухоли рассчитывается на основании МСКТ.

По завершению 4 цикла ПХТ пациенту выполняются контрольные обследования с целью оценки размеров и распространенности опухоли в динамике, выставления показаний к дальнейшему лечению и его объемам. Контрольные обследования включают в себя выполнение ВЭГДС, МСКТ живота с контрастным усилением, гастропневмографию, МСКТ таза, груди.

3.3 Проспективно-ретроспективное одноцентровое сравнительное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности комбинированного подхода к неоадьювантному лечению рака желудка, осложненного субкомпенсированным опухолевым стенозом

3.3.1 Оценка эффективности комбинированного подхода в лечении рака желудка, осложненного субкомпенсированным опухолевым стенозом, на предоперационном этапе

В исследуемой группе у 1 больного выявлено прогрессирование заболевания после 3 цикла ПХТ, данные по этому больному при оценке показателей эффективности и безопасности комбинированного лечения не учитывались. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии с контрастным усилением в рамках контрольного исследования после предоперационного этапа лечения у 1 больного из исследуемой группы и у 1

больного из группы контроля выявлено прогрессирование заболевания, данные по этим пациентам не учитывались при оценке показателя опухолевого патоморфоза, так как оперативное лечение этим пациентам не выполнялось (рисунок 26).



Рисунок 26 – Исключение пациентов в процессе лечения

После предоперационного этапа лечения в основной группе медиана времени эвакуации контрастного вещества из желудка в тонкую кишку составила 12 IQR [7; 16] ч, в контрольной группе 17 IQR [12; 20] ч. Была выявлена статистически значимая разница по показателю разницы эвакуации КВ между группами до и после предоперационного лечения, U Манна – Уитни =540,5, $p=0,003$ (рисунок 27).

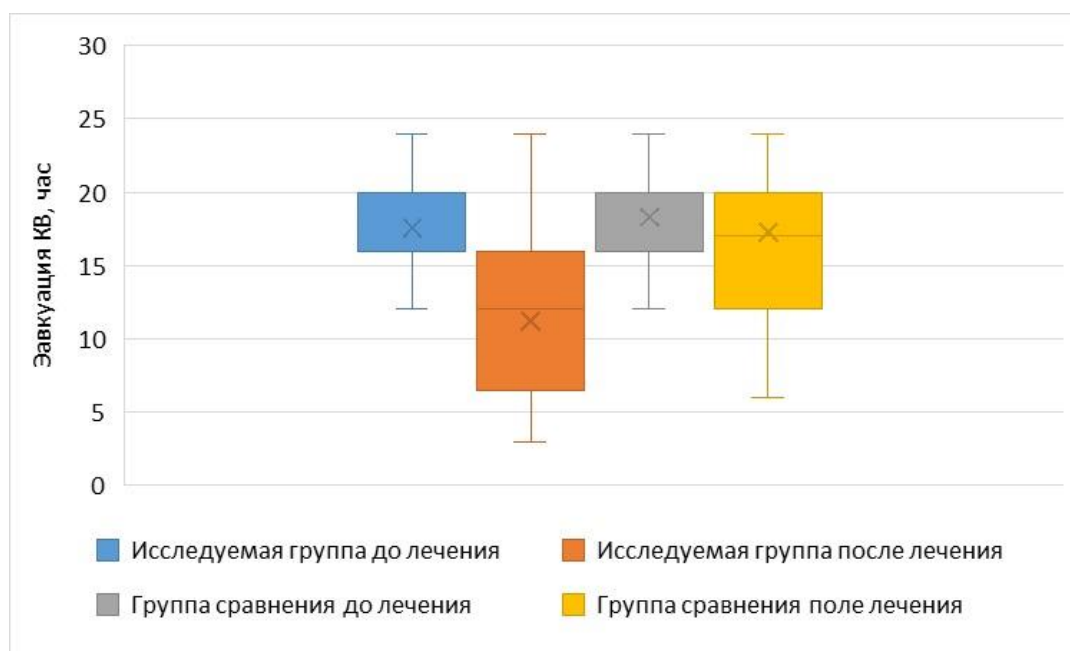


Рисунок 27 – Эвакуация контрастного вещества до и после предоперационного лечения у пациентов исследуемой и контрольной групп

После лечения 10 (24,39 %) пациентов в исследуемой группе не предъявляли жалоб на качество принимаемой пищи («3» балла по шкале GOOSS), 27 (65,85 %) пациентов принимали твердую пищу в измельченной виде, 3 (7,32 %) пациента принимали только полужидкое питание, 1 (2,44 %) пациент не мог принимать перорально пищу вообще («0» баллов по шкале GOOSS), в связи с чем предоперационное лечение в полном объеме завершить не смог. В контрольной группе после предоперационного лекарственного лечения 3 (7,32 %) пациента не предъявляли жалоб на нарушение питания, 16 (39,02 %) пациентов принимали измельченную твердую пищу, 19 (46,34 %) пациентов питались жидкой пищей, 3 (7,32 %) пациентам было диагностирована декомпенсация опухолевого стеноза желудка: пероральное питание было не возможным (рисунок 28). Медиана показателя степени стеноза по шкале GOOSS после лечения увеличился с 1,5 до 2,1 в исследуемой группе и уменьшился с 1,5 до 1,4 в группе контроля. Была выявлена статистически значимая разница по показателю шкалы GOOSS между группами до и после лечения, U Манна – Уитни =595,5, $p=0,010$.

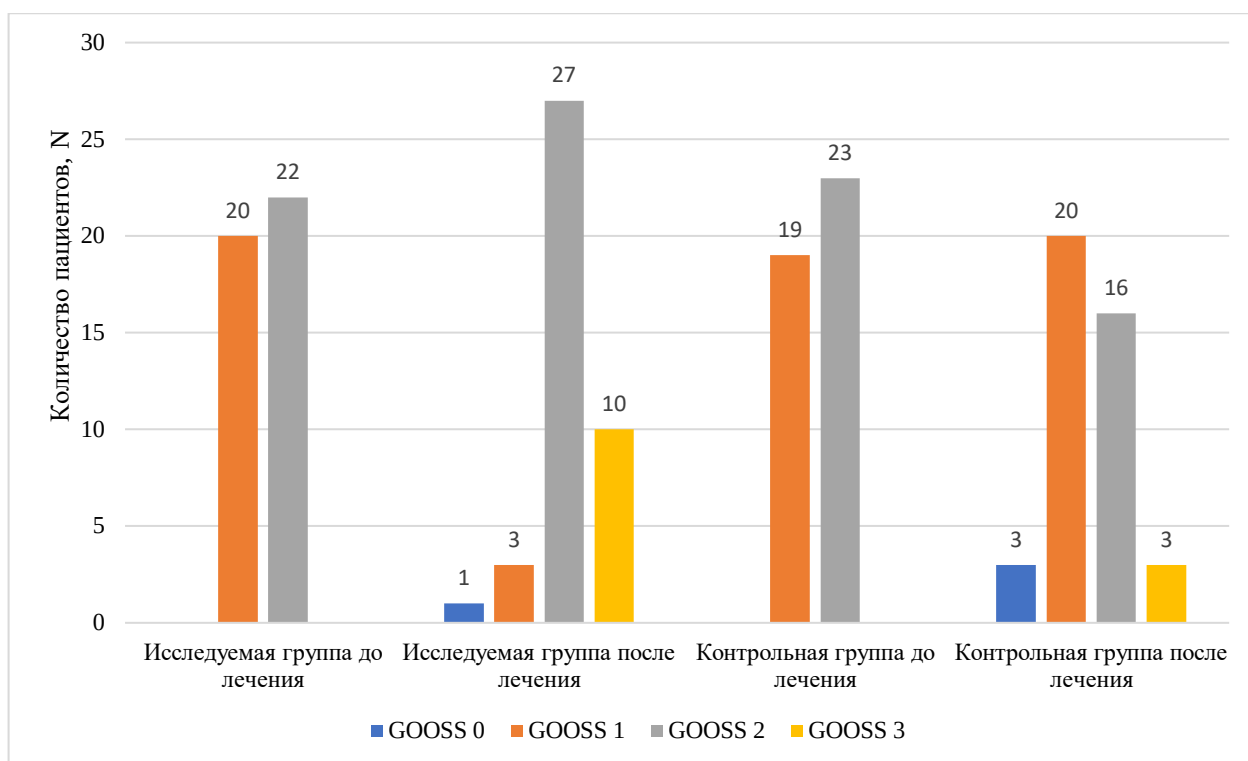


Рисунок 28 – Клинико-anamнестическая оценка степени стеноза желудка по шкале GOOSS до и после предоперационного лечения у пациентов исследуемой и контрольной групп

После лечения в исследуемой группе балл по шкале NRS 2002 составил 2 IQR [1; 3], в контрольной группе – 3 IQR [2; 4]. После неoadьюватного лечения риск недостаточного питания определялся у 15 (35,58 %) больных в исследуемой группе, у 22 (52,38 %) в контрольной (рисунок 29): в исследуемой группе легкая степень питательной недостаточности была зарегистрирована у 9 (21,95 %) пациентов, средняя степень у 4 (9,75 %) пациентов и тяжелая у 2 (4,87 %) пациентов. В контрольной группе легкая степень питательной недостаточности была зарегистрирована у 10 (23,81 %) пациентов, средняя степень у 7 (16,67 %) пациентов и тяжелая у 5 (11,9 %) пациентов после лечения. Нами была выявлена статистически значимая разница по показателю нутритивного статуса при проведении скрининг-опроса недостаточности питания NRS 2002 между группами до и после лечения, U Манна – Уитни = 585,5, $p=0,009$.

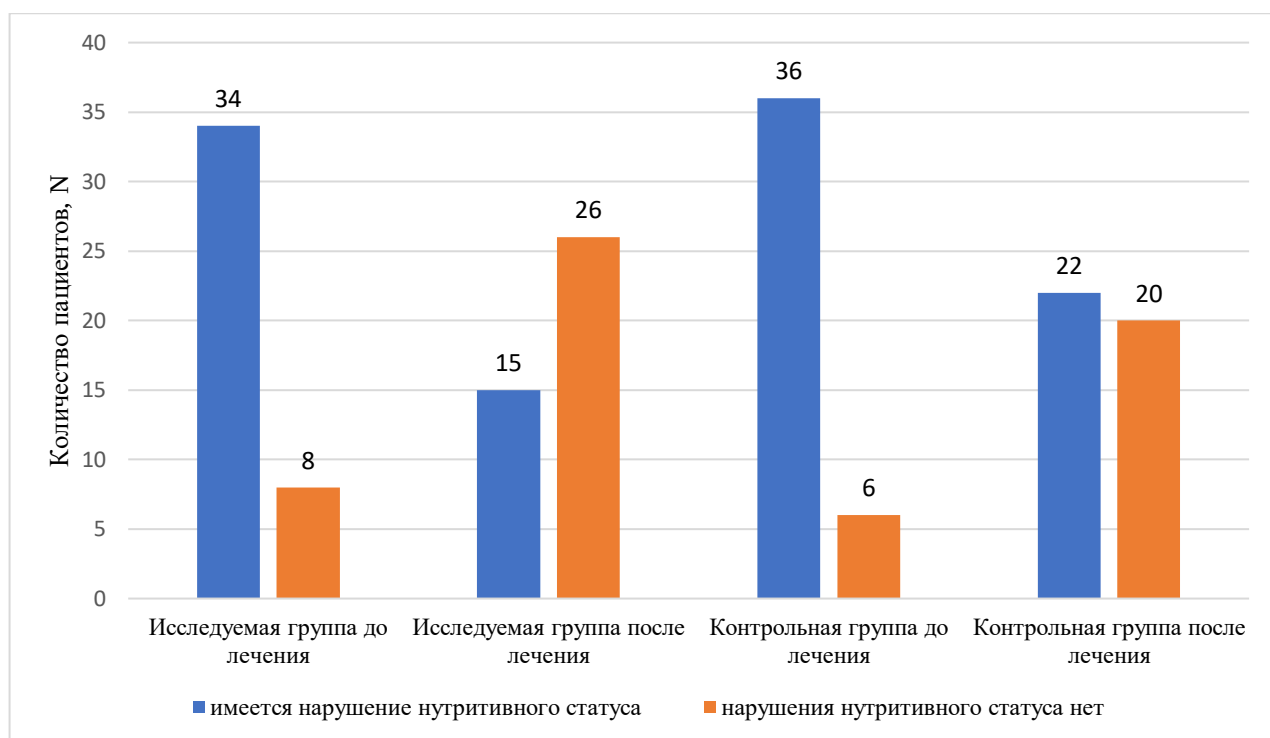


Рисунок 29 – Нарушение нутритивного статуса до и после предоперационного лечения у пациентов исследуемой и контрольной групп

После предоперационного лечения индекс массы тела составил $25,31 \pm 8,53$ в исследуемой группе и $23,53 \pm 5,6$ в контрольной группе. Выраженный дефицит массы тела до лечения определялся у 1 (2,4 %) пациента в исследуемой группе, и у 3 (7,1 %) больных в контрольной. Недостаточная масса тела была выявлена до лечения у 7 (16,7 %) больных исследуемой группы, и у 6 (14,3 %) пациента группы контроля. После предоперационного лечения в основной группе количество пациентов с выраженным дефицит массы тела определялся у 1 (2,4 %) пациента в исследуемой группе, и у 4 (9,5 %) больных в контрольной. Недостаточная масса тела была выявлена после предоперационного этапа лечения у 4 (9,8 %) больных исследуемой группы, и у 6 (14,3 %) пациента группы контроля. При анализе показателя индекса массы тела в динамике между группами была выявлена статистически значимая разница между группами, Т – критерий Стьюдента = 2,295, $p = 0,024$ (рисунок 30).

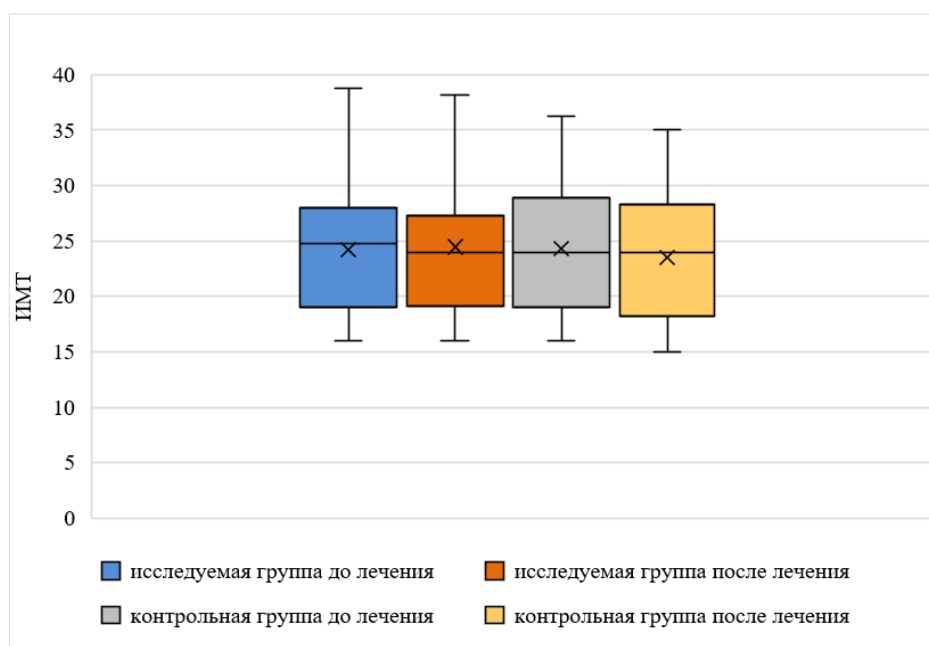


Рисунок 30 – Индекс массы тела до и после предоперационного лечения у пациентов исследуемой и контрольной групп

После неoadъювантного лечения балл по опроснику SARC-F в исследуемой группе составлял $2,9 \pm 1,8$, в группе контроля $3,9 \pm 2,21$. Исходно показатель высокой вероятности наличия саркопении определялся у 27 (64,3 %) пациентов исследуемой группы и у 29 (69 %) в группе контроля. После предоперационного лечения данный показатель значительно снизился в исследуемой группе и определялся у 16 (39 %) больных, в группе контроля количество пациентов с высокой вероятностью саркопении снизилось незначительно – 24 (57,1 %) больных. Была выявлена статистически значимая разница по показателю индекса саркопении при проведении скрининг-опроса SARC-F между группами в динамике, U Манна – Уитни = 602,5, $p=0,023$ (рисунок 31).

При предоперационном контрольном исследовании показатель объема кровотока в опухоли (мл/100г) в исследуемой группе составил $6,756 \pm 5,955$ и $11,74 \pm 9,072$ в контрольной (рисунок 32). В исследование не выявлено статистически значимой разницы по показателю объема опухолевого кровотока по данным перфузионной компьютерной томографии до и после лечения между группами, Т – критерий Стьюдента = -0,391, $p=0,697$.

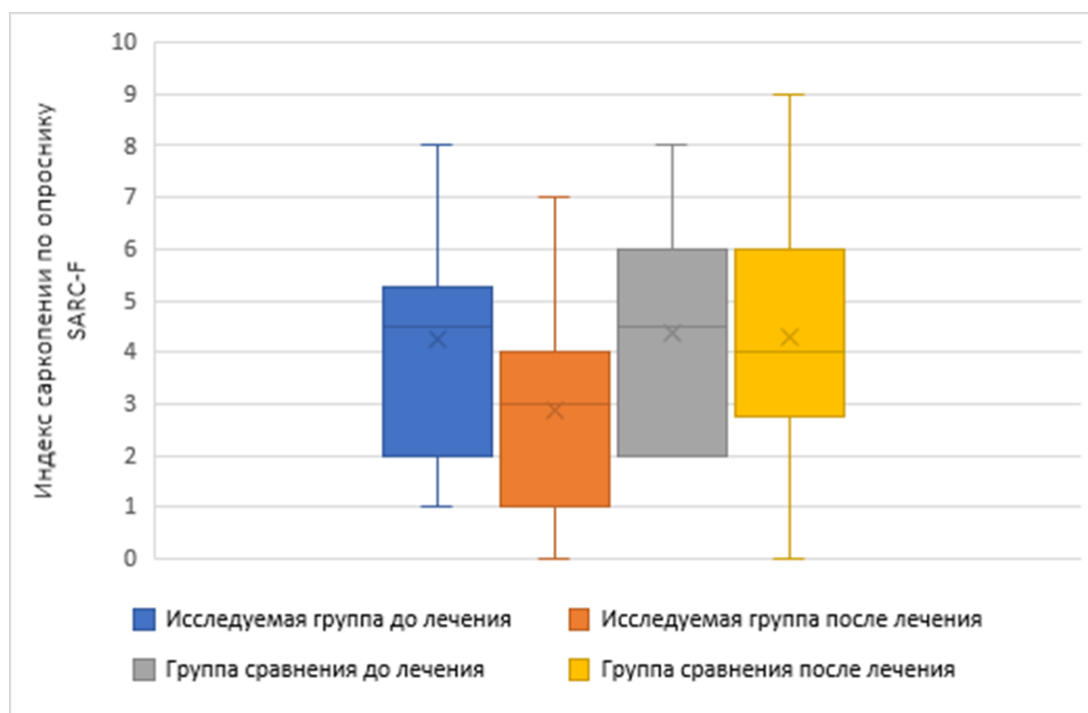


Рисунок 31 – Индекс саркопии по опроснику SARC-F до и после предоперационного лечения у пациентов исследуемой и контрольной групп

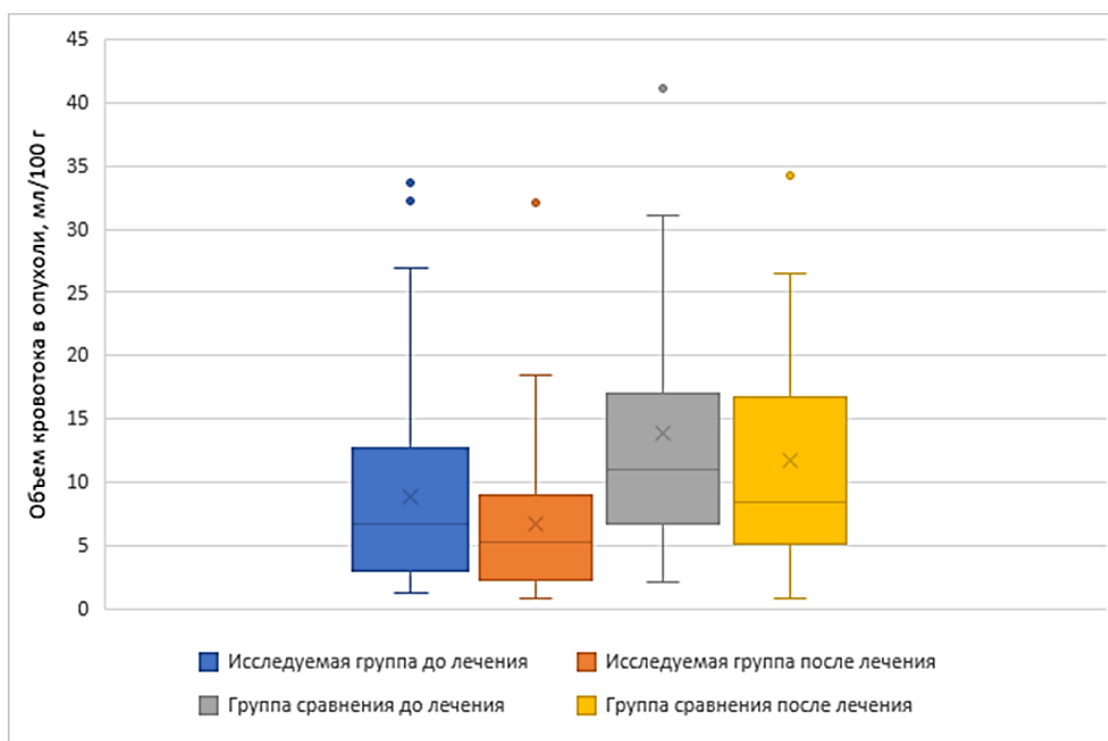


Рисунок 32 – Объем кровотока в опухоли до и после предоперационного лечения у пациентов исследуемой и контрольной групп

Скорость кровотока в опухоли (мл/100г/мин) снизилась в обеих группах и составляла 34,47 IQR [16,185; 70,004] в исследуемой группе и 37,9 IQR [20; 70,21] в контрольной. При этом не было выявлено статистически значимой разницы по показателю скорости прохождения определенного объема крови через заданный объем опухолевой ткани за единицу времени по данным перфузионной компьютерной томографии до и после лечения между группами, U Манна – Уитни =619, $p=0,058$.

После лечения при контрольном перфузионном исследовании желудка показатель проницаемости сосудистой стенки (мл/100г/мин) составил в исследуемой группе 7,824 IQR [3,042; 16,350], в группе контроля – 15,840 IQR [9,002; 20,5] (рисунок 33). Выявлена статистически значимая разница по показателю проницаемости сосудистой стенки в области опухоли желудка по данным перфузионной компьютерной томографии до и после лечения между группами, U Манна – Уитни =574,0, $p=0,02$.

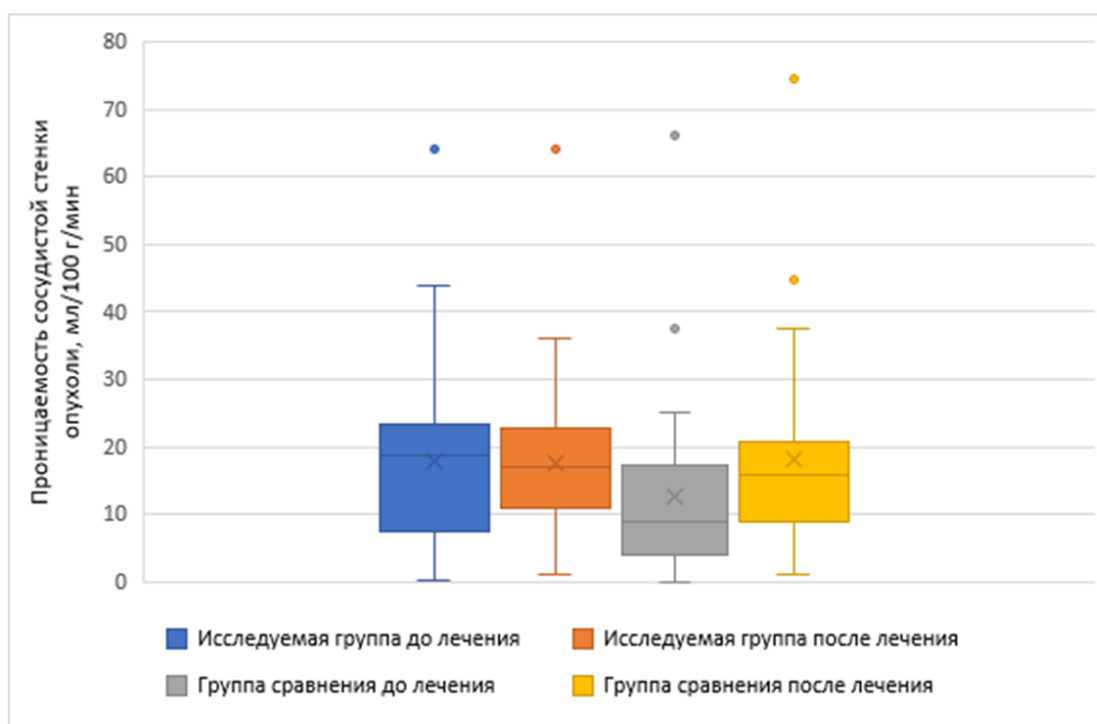


Рисунок 33 – Проницаемость сосудистой стенки опухоли до и после предоперационного лечения у пациентов исследуемой и контрольной групп

Среднее время транзита крови в зоне опухоли желудка (с.) в обеих группах увеличилось и составило 17,163 IQR [7,324; 26,225], в группе контроля 18 IQR [9,456; 28]. Не было выявлено статистически значимой разницы по показателю среднего времени транзита, за которое кровь проходит по сосудистому руслу в заданной области опухоли желудка по данным перфузионной компьютерной томографии до и после лечения между группами, U Манна – Уитни =804,0, $p=0,88$.

МСКТ с целью оценки ответа на лечение была проведена всем пациентам из группы контроля и 41 пациенту основной группе: одному пациенту из основной группы после третьего цикла неoadъювантной ПХТ было диагностировано прогрессирование заболевания с поражением плевры, выполнена смена режима лекарственного лечения. В исследуемой группе полный ответ опухоли на лечение был выявлен у 1 (2,4 %) больного, частичный ответ у 19 (46,3 %) больных, стабилизация опухолевого заболевания у 20 (48,8 %) больных. В группе контроля полных ответов опухоли на лекарственное лечение по данным МСКТ не было. У 17 (40,5 %) больных из группы контроля выявлен частичный ответ опухоли, у 24 (57,1 %) больных стабилизация. Прогрессирование заболевания выявлено у 1 (2,4 %) пациента исследуемой и у 1 (2,38 %) пациента контрольной группы (рисунок 34). Не было выявлено статистически значимой разницы по показателю опухолевого ответа на лекарственное лечение по результатам МСКТ по критериям RECIST 1.1. между группами, Хи – квадрат Пирсона =2,299, $p=0,513$.

При гистологическом исследовании операционного материала оценивались данные по 40 пациентам основной группы и 41 пациенту группы контроля. Полный патоморфоз опухоли (TRG1) выявлен у 1 (2,5 %) пациента из исследуемой группы. В контрольной группе полного патоморфоза опухоли выявлено не было. У 11 (27,5 %) пациентов основной группы при гистологическом исследовании выявлен показатель TRG2, TRG3, TRG4. TRG5 выявлен у 6 (15 %) пациентов. В контрольной группе при патоморфологическом исследовании операционного материала было получено: TRG2 – 7 (17 %) пациентов, TRG3 – 9 (22 %) пациентов, TRG4 – 17 (41,5 %) и TRG5 – 8 (19,5 %) пациентов. Выявлена статистически значимая разница по показателю

опухолевого патоморфоза по шкале TRG между группами, U Манна – Уитни =589,5, $p=0,022$ (рисунок 35).

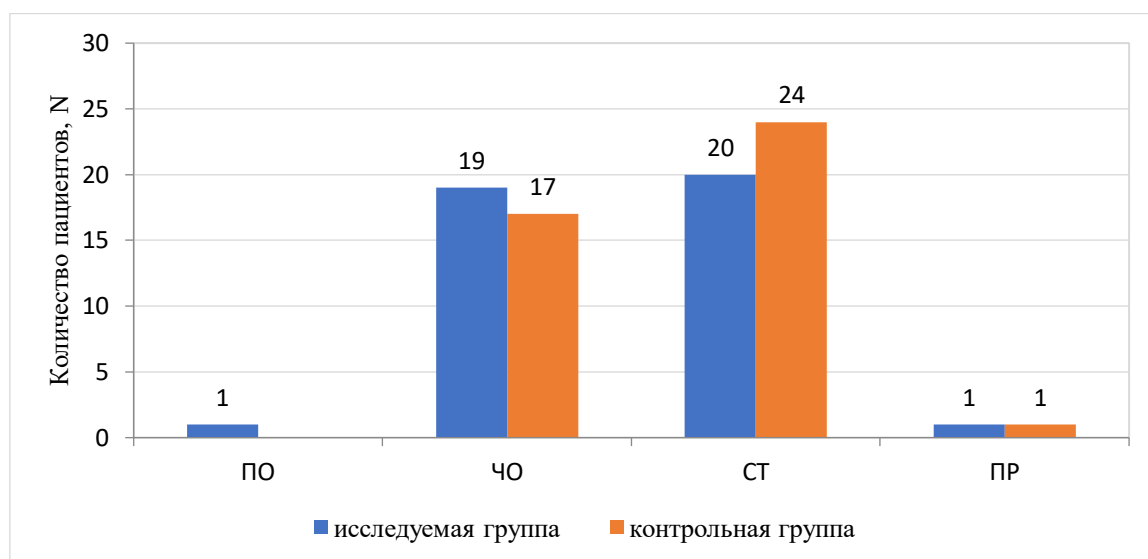


Рисунок 34 – Ответ опухоли на лечение по критериям RECIST 1.1 у пациентов исследуемой и контрольной групп

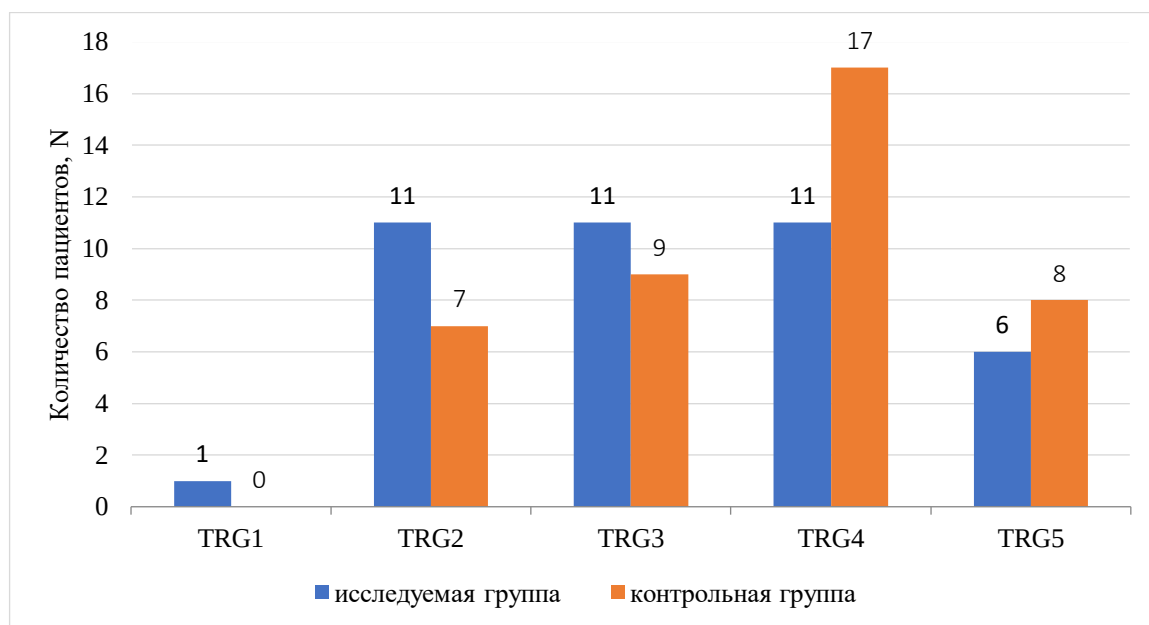


Рисунок 35 – Лечебный патоморфоз опухоли по шкале TRG у пациентов исследуемой и контрольной групп

**3.3.2 Оценка безопасности комбинированного подхода
в лечении рака желудка, осложненного субкомпенсированным
опухолевым стенозом, на предоперационном этапе**

Предоперационное системное лечение по схеме FLOT в полном объеме не завершили 3 (7 %) пациента из исследуемой группы по причине: прогрессирование заболевания (вторичное поражение легких, канцероматоз плевры) – 1 (2,4 %) пациент, нефротоксичность – 1 (2,4 %) пациент, декомпенсация опухолевого стеноза – 1 (2,4 %) пациент. В контрольной группе полностью предоперационное лечение не было проведено 7 (17 %) больным, в том числе по причине гематологической токсичности – 4 (9,5 %) пациентам, декомпенсации опухолевого стеноза – 3 (7,1 %) пациентам.

В исследуемой группе после первого цикла ПХТ лейкопения была выявлена у 17 (40,5 %) пациентов, после второго у 11 (26,2 %) пациентов после третьего и четвертого циклов у 18 (42,9 %) больных. Хочется отметить, что по причине гематологических осложнений, лекарственное лечение не было прервано ни одному больному их исследуемой группы. В группе контроля после первого цикла химиотерапии лейкопения была выявлена у 22 (53,4 %) больных, после второго цикла у 25 (59,5 %), после третьего у 16 (38 %), после четвертого цикла у 19 (45,2 %) пациентов (таблица 9).

Таблица 9 – Показатели лейкопении у пациентов исследуемой и контрольной группы

Период лечения		Исследуемая группа	Контрольная группа	p-value
Лейкопения после 1 цикла ХТ, чел.	1-2 ст.	12 (28,6 %)	15 (35,7 %)	0,097
	3-4 ст.	5 (11,9 %)	7 (16,6)	
Лейкопения после 2 цикла ХТ, чел.	1-2 ст.	7 (16,6 %)	12 (28,5 %)	0,003
	3-4 ст.	4 (9,5 %)	13 (30,9 %)	
Лейкопения после 3 цикла ХТ, чел.	1-2 ст.	12 (28,6 %)	8 (19 %)	0,465
	3-4 ст.	6 (14,3 %)	8 (19 %)	
Лейкопения после 4 цикла ХТ, чел.	1-2 ст.	15 (35,7 %)	15 (35,7 %)	0,154
	3-4 ст.	3 (7,1 %)	4 (9,5 %)	



*3 пациентам не проведен 4 цикл НАПХТ по причине прогрессирования основного заболевания (1), нефротоксичности (1), декомпенсации опухолевого стеноза (1)

**1 пациенту не проведен 3 цикл НАПХТ по причине декомпенсации опухолевого стеноза

*** 6 пациентам не 4 цикл НАПХТ по причине гематологической токсичности (4), декомпенсации опухолевого стеноза (2)

Рисунок 36 – Количество пациентов, получавших системное
на неoadъювантном этапе

Двум пациентам из группы контроля с декомпенсацией опухолевого стеноза желудка было проведено 3 цикла предоперационного лекарственного лечения, одному – 2 цикла. Всем четырем пациентам, завершившим предоперационную химиотерапию по причине гематологических осложнений, было проведено по 3 цикла лекарственного лечения (рисунок 36).

После первого цикла химиотерапии не было выявлено статистически значимой разницы по показателю наличия лейкопении между группами, Хи – квадрат Пирсона = 1,602, $p = 0,206$. Также не было выявлено статистически значимой разницы по показателю степени лейкопении после первого цикла лекарственного лечения между группами, U Манна – Уитни = 402,0, $p = 0,097$.

Не было выявлено статистически значимой разницы по показателю наличия лейкопении между группами после второго цикла химиотерапии, χ^2 – квадрат Пирсона = 7,5, $p=0,06$. Была выявлена статистически значимая разница по показателю степени лейкопении после второго цикла лекарственного лечения между группами, U Манна – Уитни = 302,5, $p=0,003$. Не было выявлено статистически значимой разницы по показателю наличия лейкопении между группами после третьего цикла химиотерапии, χ^2 – квадрат Пирсона = 1,809, $p=0,341$. Также не было выявлено статистически значимой разницы по показателю степени лейкопении после третьего цикла лекарственного лечения между группами, U Манна – Уитни = 462,0, $p=0,465$. После четвертого цикла химиотерапии так же не было выявлено статистически значимой разницы по показателю наличия лейкопении между группами, χ^2 – квадрат Пирсона = 1,907, $p=0,385$. Также не было выявлено статистически значимой разницы по показателю степени лейкопении после четвертого цикла лекарственного лечения между группами, U Манна – Уитни = 410,0, $p=0,154$.

Фебрильная нейтропения на протяжении предоперационной химиотерапии была выявлена у 2 (4.8 %) пациентов исследуемой группы и у 4 (9.5 %) пациентов группы контроля. Не было выявлено статистически значимой разницы по показателю наличия фебрильной нейтропении между группами, χ^2 – квадрат Пирсона = 0,718, $p=0,397$. Инфекционные осложнения на протяжении предоперационной химиотерапии были выявлены у 20 (47.6 %) пациентов исследуемой группы и у 25 (59.5 %) пациентов группы контроля. Не было выявлено статистически значимой разницы по наличию инфекционных осложнений между группами, χ^2 – квадрат Пирсона = 1,197, $p=0,274$. Стоматиты диагностированы у 12 (28.6 %) пациентов исследуемой группы и у 19 (45.2 %) пациентов группы контроля. Не было выявлено статистически значимой разницы по наличию стоматита между группами, χ^2 – квадрат Пирсона = 2,505, $p=0,113$. Кандидоз пищевода выявлен у 5 (11.9 %) пациентов исследуемой группы и у 4 (9.5 %) пациентов в группе контроля. Не было выявлено статистически значимой разницы по наличию кандидоза пищевода между группами, χ^2 – квадрат Пирсона = 0,124,

$p=0,724$. В период периоперационной химиотерапии острый цистит был выявлен у 7 (16.7 %) пациентов исследуемой группы и у 8 (19 %) пациентов группы контроля. Не было выявлено статистически значимой разницы по наличию острого цистита у пациентов между группами, Хи – квадрат Пирсона =0,081, $p=0,776$.

В период проведения неоадьювантной полихимиотерапии диарея чаще диагностировалась у пациентов группы контроля – 21 (50 %), против 11 (26.2 %) в исследуемой группе. Выявлена статистически значимая разница по наличию диареи у пациентов между группами, Хи – квадрат Пирсона =5,048, $p=0,025$. Полинейропатия была диагностирована у 8 (19 %) пациентов исследуемой группы и у 11 (26.2 %) пациентов группы контроля. Не было выявлено статистически значимой разницы по показателю наличия полинейропатии между группами, Хи – квадрат Пирсона =0,612, $p=0,434$.

Задержка того или иного цикла ПХТ была у 14 (33,3 %) пациентов исследуемой группы и у 24 (57,1 %) контрольной группы. Была выявлена статистически значимая разница по показателю задержки очередного цикла лекарственного лечения между группами, Хи – квадрат Пирсона =4,805, $p=0,028$. Введение гемопозитического фактора роста (стимулятор лейкопоза) Филграстим выполнялось 12 (28,6 %) пациентам исследуемой группы, 22 (52,4 %) пациентам группы контроля. Выявлена статистически значимая разница по показателю использования препарата стимулятора лейкопоза между группами, Хи – квадрат Пирсона =4,914, $p=0,026$.

Осложнения процедуры эндоскопической фотодинамической терапии оценивались только у пациентов исследуемой группы. Системная фототоксичность определялась у 5 (11,9 %) пациентов после первого сеанса и у 7 (16.7 %) пациентов после второго сеанса фотодинамической терапии. Офтальмологическая токсичность определялась у 8 (19 %) пациентов после первого сеанса фотодинамической терапии и у 12 (28.6 %) пациентов после второго сеанса.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что комбинированное лечение пациентов с местно-распространенным РЖ, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом на этапе

предоперационного лечения показало свое преимущество по показателям эффективности и безопасности над стандартным лечением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неoadьювантный этап является неотъемлемой частью лечения больных РЖ, обеспечивая большую безрецидивную и общую выживаемость. Когорта пациентов с осложненными опухолями желудка подвергается высокому риску отсутствия предоперационного этапа системного лечения, что значительно ухудшает онкологические результаты лечения. Пациенты с местно-распространенным РЖ, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом не имеют показаний к хирургическому лечению на первичном этапе, ввиду отсутствия жизни угрожающих состояний, какие могут быть при рецидивирующем опухолевом кровотечении или перфорации опухоли желудка. Однако проведение полноценного курса ПХТ на неoadьювантном этапе у этих пациентов зачастую невозможно, ввиду нарушения нутритивного статуса по причине снижения объема принимаемой пищи.

С целью реканализации зоны опухолевого стеноза желудка последние десятилетия активно разрабатываются и внедряются различные методы лечения: установка эндоскопических стентов, аргонплазменная коагуляция, формирование обходных анастомозов, установка зондов для питания, формирование гастро и энтеростом. Однако, все эти методы не лишены недостатков, при которых предоперационный этап системного лечения может быть проведен в полном объеме с минимизацией рисков осложнений. Так же все эти методы не несут лечебного эффекта на опухоли желудка.

На сегодняшний день ФДТ применяется преимущественно для лечения предраковых состояний и ранних стадий рака желудка, а также в качестве дополнения к хирургическому лечению или химиотерапии. Так же ФДТ активно используется в рамках паллиативного лечения при диссеминированных неоперабельных формах РЖ. Преимущества ФДТ заключаются в том, что данный метод минимально инвазивный, специфичный к опухолевым клеткам, может применяться многократно без накопления побочных явлений по сравнению с традиционной химио- и радиотерапией. Основным ограничением ФДТ является

небольшая глубина проникновения света, что делает данную методику эффективной только для поверхностных и небольших опухолей или в рамках поверхностного воздействия на опухоль в реканализации просвета при обструктивных формах РЖ. ФДТ представляется перспективным методом лечения РЖ, однако требует дальнейших исследований для определения оптимальных протоколов лечения и отбора определенной когорты больных.

Одним из наиболее широко изученных и применяемых фотосенсибилизаторов является Хлорин Е6 — пигмент, обладающий высокой селективностью и эффективностью при фиксации в лечении различных опухолей, включая рак кожи, гортани и пищевода [69]. В частности, возможности Хлорин Е6 в ультраструктурных изменениях опухолевых клеток и его хорошая селективность обуславливают растущий интерес к его использованию для лечения базальноклеточных, плоскоклеточных карцином, железистых опухолей.

В настоящее время широкое распространение получило применение препарата Хлорин Е6 (Фоторан Е6) — одного из наиболее перспективных ФС 3-го поколения, выпускаемого на территории Российской Федерации. Субстанцией для производства большей части ФС является Хлорин Е6 натрия, получаемый методом химического синтеза из метилфеофорбида, который, экстрагируется из биомассы зеленой микроводоросли *Spirulina Platensis*, произрастающей в Японии и Калифорнии. В настоящее время остро стоит вопрос о замене импортных интермедиатов на более доступные. В отличие от остальных препаратов, производимых на территории РФ, разработана и стандартизирована технология производства Хлорина Е6 («Фоторан Е6») из борщевика Сосновского (*Heracleum Sosnowskyi*) [70]. Данный препарат рекомендован к применению для лечения рака кожи (плоскоклеточный и базальноклеточный), меланомы, внутрикожных и подкожных метастазов меланомы, рака молочной железы и его внутрикожных метастазов, рака слизистых оболочек и полых органов.

По данным исследований отечественных и зарубежных авторов, ФДТ показала высокую эффективность и безопасность в лечении опухолей различных локализаций и гистогенеза, однако данных о применении метода в рамках

комбинированного лечения осложненных опухолей желудка нет. Так же нет данных об использовании отечественного фотосенсибилизатора Хлорин Е6, изготавливаемого из борщевика Сосновского, при железистых раках, в том числе раке желудка. Однако, в экспериментальных препарат показал свою эффективность и безопасность в лечении экспериментальных опухолей на животных, в клинических – для лечения базальноклеточного рака [71-74].

В экспериментальном исследовании на модели крыс стока Wistar была доказана эффективность и безопасность применения отечественного Хлорина Е6 в лечении аденокарцином. Важным аспектом работы является установление равнозначности показателей патоморфоза опухоли при максимальной и минимальной терапевтической дозе препарата, при этом отмечается увеличение эффективности минимальной дозы: объем опухолевого узла на 5-е сутки после лечения в группе с минимальной дозой Хлорин Е6 был значимо ниже, чем в группе с максимальной: (369 см³ IQR [248; 1064] против 1008 см³ IQR [896; 1020], $p=0,045$. Коэффициент роста опухоли на 3-е сутки после лечения так же был значимо ниже в группе с минимальной терапевтической дозой Хлорин Е6: -0,222 IQR [-0,276; -0,056] против -0,100 IQR [-0,474; -0,087], $p=0,028$. В группе с минимальной дозой ФС общая выживаемость составила 21-е сутки, в группе с максимальной дозой 18 суток. В результате исследования было доказано, что использование отечественного фотосенсибилизатора Хлорин Е6 в дозе 1 мг/кг массы тела является оптимальной для проведения ФДТ при аденокарциноме. Представилось перспективным проведение клинического исследования по оценке эффективности и безопасности применения Хлорин Е6 при опухолевом стенозе рака желудка.

В пилотном исследовании на когорте пациентов местно-распространенным РЖ, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом, на предоперационном этапе лечения было показано, что Хлорин Е6 может применяться в минимальной терапевтической дозе 1 мг/кг с целью снижения системной и офтальмологической фототоксичности без ущерба для эффективности лечения: минимальная доза (1,0 мг/кг) Хлорин Е6 не уступает максимальной (2,5

мг/кг) по ключевым показателям эффективности: не выявлено статистически значимых различий в улучшении эвакуаторной функции желудка ($p=0,054$), степени лечебного патоморфоза ($p=0,217$) и частоте объективного ответа по критериям RECIST 1.1 ($p=0,607$). К тому же частота системной фототоксичности после первого сеанса ФДТ ниже в группе с минимальной дозой ФС более чем в 3 раза (20 % против 70 %; $p=0,035$), а частота офтальмологической фототоксичности после завершения курса лечения ниже в 4 раза в исследуемой группе (20 % против 80 %; $p=0,023$). При ФДТ с Хлорином Е6 в дозе 1.0 мг/кг все пациенты завершили полный курс предоперационной химиотерапии, что может косвенно свидетельствовать о лучшей переносимости комбинированного лечения.

На основании полученных результатов в ходе экспериментального и пилотного исследований сформирован и запатентован лечебно-диагностический алгоритм «Способ комбинированного лечения пациентов с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом» (№ 2828409 С1, Россия, А61N 5/06 (2024.08); А61К 6/66 (2024.08); А61К 41/17 (2024.08); А61Р 35/00 (2024.08); заявка 2023124307 от 21.09.2023, опубликовано 11.10.2024 бюллетень № 29): обследование пациента с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом, в объеме рентгеноскопического исследования с суспензией сульфата бария, проведение комбинированного лечения в объеме 4 циклов ПХТ по схеме FLOT и 2 сеансов эндоскопической ФДТ опухоли желудка с фотосенсибилизатором Хлорин Е6 в дозе 1 мг/кг массы тела пациента, длиной волны лазерного облучения 662 нм ± 1 % в импульсном режиме (900 mW), длительность импульса 150 мс с интервалом 90 мс в дозе 400 Дж/см².

Лечебно-диагностический алгоритм апробирован в сравнительном клиническом исследовании: после предоперационного этапа лечения в основной группе медиана времени эвакуации контрастного вещества из желудка в тонкую кишку составила 12 IQR [7; 16] ч, в контрольной группе 17 IQR [12; 20] ч. ($p=0,003$). В ходе анализа результатов в исследуемой группе также выявлено значимое улучшение показателей степени опухолевого стеноза по шкале GOOSS ($p=0,010$),

нутритивного статуса по шкале NRS 2002 (2 IQR [1; 3] против 3 IQR [2; 4]; $p=0,009$), индекса массы тела ($25,31 \pm 8,53$ против $23,53 \pm 5,6$; $p=0,024$), индекса саркопии ($2,9 \pm 1,8$ против $3,9 \pm 2,21$; $p=0,023$). По данным перфузионной компьютерной томографии показатель проницаемости сосудистой стенки значительно снизился в исследуемой группе (7,824 против 15,840; $p=0,02$), так же показатель лечебного патоморфоза опухоли по шкале TRG был выше в исследуемой группе ($p=0,022$), что свидетельствует об улучшении краткосрочных онкологических результатов при проведении комбинированного лечения. Несмотря на то, что показатели токсичности полихимиотерапии по критериям по шкале Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0. сопоставимы между группами, задержка того или иного цикла ПХТ встречалась в исследуемой группе реже (33,3 % против 57,1 %; $p=0,028$). Введение гемопоэтического фактора роста также выполнялось реже в исследуемой группе (28,6 % против 52,4 %; $p=0,026$).

Полученные данные продемонстрировали, что применение эндоскопической ФДТ позволяет существенно увеличить число пациентов, завершивших курс неоадьювантной ПХТ по поводу с местно-распространенного рака желудка, осложненного субкомпенсированным опухолевым стенозом за счет улучшения нутритивного статуса: реканализации зоны опухолевой обструкции, снижения саркопии, увеличения ИМТ. Особого внимания требует оценка патоморфологических характеристик операционного материала и перфузионных показателей опухоли: в исследуемой группе патоморфоз опухоли был значительно выше, а проницаемость сосудистой стенки в зоне опухоли ниже, что может свидетельствовать о лечебном воздействии фотодинамической терапии.

К ограничениям данного исследования можно отнести отсутствие анализа долгосрочных онкологических результатов, отсутствие оценки качества жизни.

В целом, в результате проведенной научно-исследовательской работы на собственном клиническом материале достигнута цель исследования и выполнены поставленные задачи. Так, оценена эффективность и безопасность терапевтических доз отечественного фотосенсибилизатора Хлорин Е6 в экспериментальном исследовании, определена максимально эффективная и безопасная доза Хлорин Е6

для лечения железистых опухолей. В пилотном исследовании на когорте пациентов с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом, так же было показано, что минимальная терапевтическая доза Хлорин Е6 (1,0 мг/кг) безопаснее максимальной (2,5 мг/кг) при сопоставимой эффективности. На основании полученных данных сформулирован лечебно-диагностический алгоритм, который апробирован в сравнительном исследовании на пациентах с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом, на этапе предоперационного лечения. На основе полученных в ходе исследования результатов сформулированы следующие выводы.

ВЫВОДЫ

1. На экспериментальной модели недифференцированной аденокарциномы крыс стока Wistar показано, что проведение фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором Хлорин Е6 в дозе 1 мг/кг эффективнее по клиническому ответу, схоже по патоморфологическому регрессу и показателям токсичности, чем ФДТ с максимальной терапевтической дозой Хлорин Е6 (2,5 мг/кг): объем опухолевого узла на 5 сутки после лечения в группе с минимальной дозой фотосенсибилизатора Хлорин Е6 был значимо ниже, чем в группе с максимальной терапевтической дозой: 369 см³ IQR [248; 1064] против 1008 см³ IQR [896; 1020], $p=0,045$. Коэффициент роста опухоли на 3 сутки после лечения так же был значимо ниже в группе с минимальной терапевтической дозой Хлорин Е6: -0,222 IQR [-0,276; -0,056] против -0,100 IQR [-0,474; -0,087], $p=0,028$. Использование Хлорин Е6 в дозе 1 мг/кг массы тела является оптимальной для проведения ФДТ.

2. Применение фотосенсибилизатора Хлорин Е6 в минимальной (1,0 мг/кг) терапевтической дозе при эндоскопической фотодинамической терапии опухолевого стеноза у больных раком желудка имеет преимущество перед максимальной (2,5 мг/кг) терапевтической дозой по показателям системной фототоксичности (20 % против 70 %, $p=0,035$) и офтальмотоксичности (20 % против 80 %, $p=0,023$) при сопоставимой эффективности лечения: не выявлено статистически значимой разницы между группами по времени эвакуации контрастного вещества из желудка в тонкую кишку, степени опухолевого патоморфоза по шкале TRG и опухолевому ответу на лекарственное лечение по шкале RECIST 1.1. Таким образом, минимальная терапевтическая доза Хлорин Е6 безопаснее максимальной при сопоставимой эффективности эндоскопической ФДТ опухолевого стеноза у больных раком желудка.

3. На основании экспериментального и пилотного исследований разработан лечебно-диагностический алгоритм комбинированного лечения пациентов с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным

опухолевым стенозом, включающий рентгеноскопическое исследование с суспензией бариевой взвеси, 4 цикла ПХТ по схеме FLOT и 2 сеанса эндоскопической ФДТ зоны опухолевого сужения с фотосенсибилизатором Хлорин Е6 в дозе 1 мг/кг.

4. Предложенный лечебно-диагностический алгоритм апробирован в сравнительном клиническом исследовании на 84 пациентах с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом и показал свое преимущество над стандартным лечением по показателям эффективности: времени эвакуации суспензии бариевой взвеси из желудка (12 IQR [7; 16] против 17 IQR [12; 20], $p=0,003$), клинической оценке опухолевого стеноза ($p=0,010$), наличию саркопении (39 % против 57,1 %, $p=0,023$), нутритивному статусу (35,58 % против 52,38 %, $p=0,009$), индексу массы тела ($25,31 \pm 8,53$ против $23,53 \pm 5,6$, $p=0,024$), перфузионным показателям опухоли — проницаемости сосудистой стенки (7,824 IQR [3,042; 16,350] против 15,840 IQR [9,002; 20,5] мл/100г/мин, $p=0,02$), лечебному патоморфозу ($p=0,022$) и безопасности: задержке очередного цикла лекарственного лечения (33,3 % против 57,1 %, $p=0,028$), использованию препарата — стимулятора лейкопоза (28,6 % против 52,4 %, $p=0,026$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении эндоскопической ФДТ зоны опухолевого стеноза желудка в стадии субкомпенсации рекомендуется применять фотосенсибилизатор Хлорин Е6 в минимальной терапевтической дозе 1,0 мг/кг с целью снижения системной и офтальмологической фототоксичности при сопоставимой эффективности лечения.

2. Эндоскопическую фотодинамическую терапию с фотосенсибилизатором Хлорин Е6 целесообразно включать в план предоперационного лечения пациентов с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом.

3. При планировании предоперационного этапа системного лечения у пациентов с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом, рекомендовано применение разработанного лечебно-диагностического алгоритма: обследование пациента в объеме рентгеноскопического исследования с суспензией сульфата бария, проведение комбинированного лечения в объеме 4 циклов ПХТ по схеме FLOT и 2 сеансов эндоскопической ФДТ опухоли желудка с фотосенсибилизатором Хлорин Е6 в дозе 1 мг/кг массы тела пациента при длине волны лазерного излучения 662 ± 1 нм, в импульсном режиме (мощность 900 мВт, длительность импульса 150 мс, интервал между импульсами 90 мс), доза облучения — 400 Дж/см².

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным направлением является дальнейшее накопление материала по использованию лечебно-диагностического алгоритма комбинированного лечения пациентов с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным стенозом, на этапе предоперационного лечения.

Получение дополнительных данных может позволить более точно определить режимы лазерного облучения опухоли, оптимизировать дозы фотосенсибилизаторов, снизить нежелательные явления, улучшить качество жизни пациентов на всех этапах лечения. Также представляется важным изучение отдаленных результатов лечения данной когорты пациентов.

Разработка новых методов селективной доставки фотосенсибилизаторов может способствовать снижению проявления системных и офтальмологических нежелательных эффектов ФДТ, что также требует проведения дополнительных клинических исследований.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АОР	– Ассоциация онкологов России
ВЭГДС	– видеоэзофагогастродуоденоскопия
ИМТ	– индекс массы тела
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
ПХТ	– полихимиотерапия
РЖ	– рак желудка
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФДТ	– фотодинамическая терапия
ФС	– фотосенсибилизатор
ABF	– Arterial blood flow/ скорость артериального кровотока
ABV	– Arterial blood volume/ объем артериального кровотока
ECOG	– Eastern Cooperative Oncology Group/ Восточная совместная группа по изучению онкологических заболеваний
ERAS	– Enhanced recovery after surgery/ ускоренное восстановление после операции
GOOSS	– Gastric outlet obstruction scoring system/ система оценки степени обструкции выходного отдела желудка
MTT	– Mean transit time/ среднее время прохождения
NRS	– Nutrition risk screening/ скрининг нутритивного риска
PS	– Peak slope/ проницаемость сосудистой стенки
RECIST	– Response evaluation criteria in solid tumors/ Критерии оценки ответа на лечение при солидных опухолях
RUSSCO	– Российское общество клинической онкологии
SARC-F	– Simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia/ опросник для диагностики саркопении

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Волостников, Е. В.* Оптимизация результатов хирургического лечения рака желудка, осложненного кровотечением : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27 / Е. В. Волостников. – Ставрополь, 2005. – 149 с.
2. Выбор метода коррекции опухолевых стенозов выходного отдела желудка / К. И. Салимзянов [и др.] // Онкология: Журнал им. П. А. Герцена. – 2023. – Т. 12, № 2. – С. 66–76. – Doi: 10.17116/ onkolog20231202166.
3. *Гельфонд М. Л.* Фотодинамическая терапия в онкологии / М. Л. Гельфонд // Практик. онкол. – 2007. – Т. 8, № 4. – С. 204–209.
4. *Дуванский, В. А.* Современные аспекты фотодинамической терапии заболеваний пищевода / В. А. Дуванский, М. В. Князев, П. В. Праведников // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. – 2011. – № 10. – С. 111–116.
5. Лечение злокачественных опухолей легких и желудочно-кишечного тракта, осложненных кровотечениями / В. А. Тарасов [и др.] // Практик. онкол. – 2006. – Т. 7, № 2. – С. 94–100.
6. *Лядов, В. К.* Периоперационная химиотерапия рака желудка: состояние проблемы / В. К. Лядов, О. А. Пардабекова, М. А. Лядова // Современ. онкол. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 56–60. – Doi: 10.26442/1815- 1434_2018.2.56-60.
7. Механизмы фотодинамического воздействия при лечении онкологических больных / А. Л. Акопов, Н. В. Казаков, А. А. Русанов, А. Карлсон // Фотодинам. терапия и фотодиагностика. – 2015. – Т. 4, № 2. – С. 9–16. – Doi: 10.24931/2413-9432-2015-4-2-9-16.
8. *Миронов, А. Ф.* Фотодинамическая терапия рака – новый эффективный метод диагностики и лечения злокачественных опухолей / А. Ф. Миронов // Соросовский образоват. журн. – 1996. – Т. 8. – С. 32–40.
9. Рак желудка : клинические рекомендации / Ассоциация онкологов России, Российское об-во клин. онкол. – 2020. – URL: [https:// oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_zheludka.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_zheludka.pdf) (дата обращения: 09.02.2023).

10. Рак желудка, осложненный кровотечением / И. С. Стилиди [и др.] // Хирургия: Журн. им. Н. И. Пирогова. – 2022. – Т. 3. – С. 101–114.
11. Результаты комбинированных операций при местно-распространенном раке желудка / С. Г. Афанасьев [и др.] // Онкология: Журн. им. П. А. Герцена. – 2013. – № 2. – С. 12–15.
12. Перфоративный рак желудка / М. Д. Будурова, М. М. Давыдов, С. С. Герасимов, А. А. Филатов // Онкология: Журн. им. П. А. Герцена. – 2019. – № 1. – С. 63–70. – Doi: 10.17116/onkolog2019801163.
13. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода / А. А. Трякин [и др.] // Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO #3s2. – 2018. – Т. 8. – С. 260–272. – Doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-260-272.
14. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных / А. В. Сытов [и др.] // Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO #3s2. – 2021. – Т. 11 – С. 43. – Doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-43.
15. Применение хлорин Е6-фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи / В. Н. Капинус [и др.] // Research'n Practical Medicine Journal. – 2021. – Т. 8, № 4. – С. 33–43.
16. Применение эндоскопической фотодинамической терапии в комплексном лечении злокачественных новообразований желудка (обзор литературы) / А. А. Захаренко [и др.] // Вестн. хир. им. И. И. Грекова. – 2022. – Т. 181, № 4. – С. 80–87. – Doi: 10.24884/0042-4625-2022-181-4-80-87.
17. Противоопухолевая эффективность фотодинамической терапии карциномы Эрлиха мышей с новым фотосенсибилизатором фоторан Е6 / О. Б. Абрамова [и др.] // Радиация и риск (Бюллетень НРЭР). – 2022. – № 2. – С. 162–173.
18. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2013 г. / под ред. М. И. Давыдова, Е. М. Аксель. – М.: Изд. группа РОНЦ, 2015. – 217 с.

19. Тактика хирургического лечения желудочных кровотечений опухолевого генеза у лиц пожилого и старческого возраста / Б. В. Сигуа [и др.] // Неотложная мед. помощь: Журн. им. Н. В. Склифосовского . – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 152–155. – Doi: 10.23934/2223-9022-2018-7-2-152-155.
20. Юлдошев, Р. З. Клинико-морфологические особенности рака желудка с декомпенсированным стенозом пилорического отдела / Р. З. Юлдошев // Доклады академии наук республики Таджикистан. – 2007. – Т. 50, № 2. – С. 193–200.
21. Abe, H. Pathological Diversity of Gastric Cancer from the Viewpoint of Background Condition / H. Abe, T. Ushiku // Digestion. – 2022. – Vol. 103, № 1. – P. 45–53. – Doi: 10.1159/000519337.
22. AGA Clinical Practice Update on the Optimal Management of the Malignant Alimentary Tract Obstruction: Expert Review / O. Ahmed, J. H. Lee, C. C. Thompson, A. Faulx // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2021. – Vol. 19, № 9. – P. 1780–1788. – Doi: 10.1016/j.cgh.2021.03.046.
23. Bringeland, E. A. Perioperative chemotherapy for resectable gastric cancer – what is the evidence? / E. A. Bringeland, H. H. Wasmuth, J.E. Grønbech // Scand. J. Gastroenterol. – 2017. – Vol. 52, № 6–7. – P. 647–653. – Doi: 10.1080/00365521.2017.1293727.
24. Cancer profiles in China and comparisons with the USA: a comprehensive analysis in the incidence, mortality, survival, staging, and attribution to risk factors / S. He [et al.] // Sci. China Life Sci. – 2024. – Vol. 67, № 1. – P. 122–131. – Doi: 10.1007/s11427-023-2423-1.
25. Castano, A. P. Mechanisms in photodynamic therapy: Part three-Photosensitizer pharmacokinetics, biodistribution, tumor localization and modes of tumor destruction / A. P. Castano, T. N. Demidova, M. R. Hamblin // Photodiagnosis Photodyn. Ther. – 2005. – Vol. 2, № 2. – P. 91–106. – Doi: 10.1016/S1572-1000(05)00060-8.
26. Cell death pathways in photodynamic therapy of cancer / P. Mroz, A. Yaroslavsky, G. B. Kharkwal, M. R. Hamblin // Cancers. – 2011. – Vol. 3. – P. 2516–2539.

27. *Chen, B.* Antivascular tumor eradication by hypericin-mediated photodynamic therapy / B. Chen, T. Roskams, P.A. de Witte // *Photochem. Photobiol.* – 2002. – Vol. 76, № 5. – P. 509–513. – Doi: 10.1562/0031-8655(2002)0762.0.co;2.
28. *Chilakamarthi, U.* Photodynamic Therapy: Past, Present and Future / U. Chilakamarthi, L. Giribabu // *Chem. Rec.* – 2017. – Vol. 17, № 8. – P. 775–802. – Doi: 10.1002/tcr.201600121.
29. Comparison of the synergistic anticancer activity of AlPcS4 photodynamic therapy in combination with different low-dose chemotherapeutic agents on gastric cancer cells / J. Xin [et al.] // *Oncol. Rep.* – 2018. – Vol. 40. – P. 1–5-178.
30. Cooperative clinical trial of photodynamic therapy with photofrin II and excimer dye laser for early gastric cancer / S. Mimura [et al.] // *Lasers Surg Med.* – 1996. – Vol. 19, № 2. – P. 168–172. – Doi: 10.1002/(SICI)1096-9101(1996)19:23.0.CO;2-Q.
31. *Dudzik, T.* The impact of photodynamic therapy on immune system in cancer – an update / T. Dudzik, I. Domański, S. Makuch // *Front. Immunol.* – 2024. – Vol. 15. – P. 1335920. – Doi: 10.3389/fimmu.2024.1335920.
32. Emergency surgery for perforated gastric malignance: an institution's experience and review of the literature / K. K. Tan, T. J. Quek, N. Wong [et al.] // *J. Gastrointest Oncol.* – 2011. – Vol. 2, № 1. – P. 13–18. – Doi: 10.3978/j.issn. 2078-6891.2011.001.
33. Factors influencing mortality in spontaneous gastric tumour perforations / M. M. Ozmen [et al.] // *J. Int. Med. Res.* – 2002. – Vol. 30, № 2. – P. 180–184. – Doi: 10.1177/147323000203000211.
34. Gastric cancer / E. C. Smyth [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 396, № 10251. – P. 635–648. – Doi: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5.
35. *Kessel, D.* Photodynamic Therapy: A Brief History / D. Kessel // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8, № 10. – P. 1581. – Doi: 10.3390/jcm8101581.
36. Low morbidity after palliation of obstructing gastro-oesophageal adenocarcinoma to restore swallowing function / S.C. Kofoed, M. Lundsgaard, A. C. Ellemann, L. B. Svendsen // *Dan Med. J.* – 2012. – Vol. 59, № 6. – P. A4434.

37. Malignant gastric outlet obstruction: Which is the best therapeutic option? / E. Troncone [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 26, № 16. – P. 1847–1860. – Doi: 10.3748/wjg.v26.i16.1847.
38. *Mamun, T. I.* Gastric cancer-Epidemiology, modifiable and non-modifiable risk factors, challenges and opportunities: An updated review / T. I. Mamun, S. Younus, M. H. Rahman // *Cancer Treat. Res. Commun.* – 2024. – Vol. 41. – P. 100845. – Doi: 10.1016/j.ctarc.2024.100845.
39. Neoadjuvant Chemotherapy for Nonmetastatic Esophago-Gastric Adenocarcinomas: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. D. Zhang [et al.] // *Cancer Investigation.* – 2013. – Vol. 31, № 6. – P. 421–431. – Doi: 10.3109/07357907.2013.802801.
40. Nutrition in patients with gastric cancer: an update / R. Rosania, C. Chiapponi, P. Malfertheiner, M. Venerito // *Gastrointest Tumors.* – 2016. – № 2. – P. 178–187.
41. Outcome after emergency surgery in patients with a free perforation caused by gastric cancer / H. Tsujimoto [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2010. – Vol. 1, № 1. – P. 199–203. – Doi: 10.3892/etm_00000032.
42. Palliative radiotherapy for gastric cancer bleeding: a multi-institutional retrospective study / K. Takeda [et al.] // *BMC Palliat Care.* – 2022. – Vol. 21, № 1. – P. 52. – Doi: 10.1186/s12904-022-00943-2.
43. Perforated gastric carcinoma: a report of 10 cases and review of the literature / F. Roviello [et al.] // *World J. Surg. Oncol.* – 2006. – Vol. 4. – P. 19. – Doi: 10.1186/1477-7819-4-19.
44. Photodynamic therapy combined with bimetallic stent in the treatment of gastric cancer with malignant duodenobiliary obstruction: A case report and literature review / B. Wang [et al.] // *Transl. Cancer Res.* – 2022. – Vol. 11. – P. 2425–2432.
45. Photodynamic Therapy Induced Mitochondrial Targeting Strategies for Cancer Treatment: Emerging Trends and Insights / V. M. Desai, M. Choudhary, R. Chowdhury, G. Singhvi // *Mol. Pharm.* – 2024. – Vol. 21, № 4. – P. 1591–1608. – Doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.3c01185.

46. Photodynamic therapy may salvage chemotherapy failure in gastric cancer: A case report and a literature review / J. Zhu [et al.] // Photodiagnosis Photodyn Ther. – 2024. – Vol. 46. – P. 104038. – Doi: 10.1016/j.pdpdt.2024. 104038.
47. Photodynamic therapy – mechanisms, photosensitizers and combinations / S. Kwiatkowski [et al.] // Biomed. Pharmacother. – 2018. – Vol. 106. – P. 1098–1107. – Doi: 10.1016/j.biopha. 2018.07.049.
48. Photodynamic therapy of cancer using graphene nanomaterials / S. Tiwari [et al.] // Expert Opin Drug. Deliv. – 2024. – Vol. 21, № 9. – P. 1331–1348. – Doi: 10.1080/17425247.2024.2398604.
49. Photoradiation therapy. II. Cure of animal tumors with hematoporphyrin and light / T. J. Dougherty [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 1975. – Vol. 55, № 1. – P. 115–121. – Doi: 10. 1093/jnci/55.1.115.
50. Porphyrin modified trastuzumab improves efficacy of HER2 targeted photodynamic therapy of gastric cancer / B. Korsak [et al.] // Int. J. Cancer. – 2017. – Vol. 141, № 7. – P. 1478–1489. – Doi: 10.1002/ ijc.30844.
51. Porphyrin-related photosensitizers for cancer imaging and therapeutic applications / K. Berg [et al.] // J. Microsc. – 2005. – Vol. 218, № 2. – P. 133–147. – Doi: 10.1111/j.1365-2818.2005.01471.x.
52. Revolutionizing cancer treatment: nanotechnology-enabled photodynamic therapy and immunotherapy with advanced photosensitizers / J. Jia [et al.] // Front Immunol. – 2023. – Vol. 14. – P. 1219785. – Doi: 10.3389/fimmu.2023.1219785.
53. Risk factors related to operative mortality and morbidity in patients undergoing emergency gastrectomy / J. B. So [et al.] // Br. J. Surg. – 2000. – Vol. 87, № 12. – P. 1702–1707. – Doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01572.x.
54. Role of cytokines in photodynamic therapy-induced local and systemic inflammation / S.O. Gollnick, S.S. Evans, H. Baumann [et al.] // Br. J. Cancer. – 2003. – Vol. 88, № 11. – P. 1772–1779. – Doi: 10.1038/sj.bjc.6600864.
55. Selfexpandable metal stents for malignant gastric outlet obstruction: A pooled analysis of prospective literature / E. E. Van Halsema, E. A. Rauws, P. Fockens, J. E. van Hooft // World J. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21. – P. 12468–12481.

56. *Singer, S.* Phototherapie / S. Singer, M. Berneburg // J. Dtsch. Dermatol. Ges. – 2018. – Vol. 16, № 9. – P. 1120–1131. – Doi: 10.1111/ddg.13646_g.
57. *Sperandio, F. F.* Antimicrobial photodynamic therapy to kill Gram-negative bacteria / F. F. Sperandio, Y. Y. Huang, M. R. Hamblin // Recent Pat. Antiinfect Drug. Discov. – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. 108–120. – Doi: 10.2174/1574891x113089990012.
58. Stomach microbiota in gastric cancer development and clinical implications / R. Zeng, H. Gou, H.C.H. Lau, J. Yu // Gut. – 2024. – Vol. 73, № 12. – P. 2062–2073. – Doi: 10.1136/gutjnl-2024-332815.
59. *Tappeiner, H.* Therapeutische versuche mit fluoreszierenden stoffen / H. Tappeiner, H. Jesionek // Munch. Med. Wochenschr. – 1903. – Vol. 47. – P. 2042–2044.
60. *Tendler, D. A.* Malignant gastric outlet obstruction: bridging another divide / D. A. Tendler // Am. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97. – P. 4–6. – Doi: 10.1016/S0002-9270(01)03953-3.
61. The best surgical approach for perforated gastric cancer: one-stage vs. two-stage gastrectomy / T. Hata [et al.] // Gastric Cancer. – 2014. – Vol. 17, № 3. – P. 578–587. – Doi: 10.1007/s10120-013-0308-0.
62. The "Light Knife" for Gastric Cancer: Photodynamic Therapy / H. Wang, [et al.] // Pharmaceutics. – 2022. – Vol. 15, № 1. – P. 101. – Doi: 10.3390/pharmaceutics15010101.
63. *Thrift, A. P.* Burden of Gastric Cancer / A. P. Thrift, H. B. El-Serag // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2020. – Vol. 18, № 3. – P. 534–542. – Doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.045.
64. Transcatheter arterial embolization for advanced gastric cancer bleeding: A single-center experience with 58 patients / S. B. Cho [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2020. – Vol. 99, № 15. – P. e19630. – Doi: 10.1097/MD.00000000000019630.
65. Ultrasound-guided radiofrequency ablation: a new treatment option after failure to stop severe acute upper gastrointestinal tumor bleeding using endoscopic techniques / A. Stang [et al.] // Endoscopy. – 2004. – Vol. 36, № 6. – P. 558–561.

66. Upchurch, E. Stent placement versus surgical palliation for adults with malignant gastric outlet obstruction / E. Upchurch, M. Ragusa, R. Ciocchi // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – Vol. 5, № 5. – P. CD012506. – Doi: 10.1002/14651858.CD012506.pub2.
67. Xu, R. Perioperative nutrition management for gastric cancer / R. Xu, X. D. Chen, Z. Ding // *Nutrition.* – 2022. – Vol. 93. – P. 111492. – Doi: 10.1016/j.nut.2021.111492.
68. Yano, T. Photodynamic Therapy for Gastrointestinal Cancer / T. Yano, K. K. Wang // *Photochem Photobiol.* – 2020. – Vol. 96, № 3. – P. 517–523. – Doi: 10.1111/php.13206.
69. Photodynamic therapy for oral mucositis in cancer patients — a systematic review and meta-analysis / B. Joseph [et al.] // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* – 2024. – № 50. – P. 104424. Doi: /10.1016/j.pdpdt.2024.104424.
70. Погарцева, Ю. А. Получение и стандартизация опытных партий лекарственного препарата для фотодинамической терапии «Фоторан Е6, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий» с использованием в качестве сырья листьев борщевика / Ю. А. Погарцев, И. Е. Каухова // *Вопросы биолог., мед. и фармацевт. химии.* – 2024. – Т. 27, № 7. – С. 11–15. Doi: 10.29296/25877313-2024-07-02.
71. Противоопухолевая эффективность фотодинамической терапии карциномы Эрлиха мышей с новым фотосенсибилизатором Фоторан Е6 / О. Б. Абрамова [и др.] // *Радиация и риск.* – 2022. – Т. 31, № 2. – С. 162–173. Doi: 10.21870/0131-3878-2022-31-2-162-173
72. Фотодинамическая терапия экспериментальных опухолей различных морфологических типов с липосомальным борированным хлорином е6 / О. Б. Абрамова [и др.] // *Biomedical Photonics.* – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 12–22. Doi: /10.24931/2413-9432-2021-10-3-12-22
73. Воздействие фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором Фоторан Е6 на меланому В-16 и реакция периферической крови мышей / О. Б. Абрамова

- [и др.] // Радиация и риск. – 2022. – Т. 31, № 3. – С. 77–86. Doi: /10.21870/0131-3878-2022-31-2-162-173.
74. Капинус В. Н., Каплан М. А., Ярославцева-Исаева Е. В., Спиченкова И. С., Иванов С. А. Применение хлорин Е6-фотодинамической терапии базально-клеточного рака кожи / В. Н. Капинус [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2021. – Т. 8, № 4. – С. 33–43. Doi: 10.17709/2410-1893-2021-8-4-3.